Aus dem Anaesthesie-Zentrum der Universitätskliniken
in Marburg an der Lahn
Direktor: Professor Dr. med. H. Oehmig

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Triflupromazin und des Dimenhydrinat auf den Kreislauf des Hundes bei gesteuerter Hypoxie und periodischen elektrischen Vagusreizungen in Narkose

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Christoph Arndt
aus Kl. Strehlitz/OS

Marburg/Lahn 1970

Fotodruck E. Symon · 355 Marburg/Lahn · Friedrichstr. 3

Aus dem Anaesthesie-Zentrum der Universitätskliniken
in Marburg an der Lahn
Direktor: Professor Dr. med. H. Oehmig

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Triflupromazin und des Dimenhydrinat auf den Kreislauf des Hundes bei gesteuerter Hypoxie und periodischen elektrischen Vagusreizungen in Narkose

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Christoph Arndt
aus Kl. Strehlitz/OS

Marburg/Lahn 1970

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Marburg am 19. November 1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. P. Ihm
Referent:	Prof. Dr. med. H. Oehmig
Correferent:	Prof. Dr. med. W. Schmid

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A.	Einleitung	1
B.	Material und Methode	4
	1. Versuchstiere und Vorbereitung	4
	2. Versuchsanordnung	4
	3. Sauerstoffmangel-Test	6
	4. Reizkatheter	7
	5. Herzminutenvolumen-Messungen	9
	6. Triflupromazin	1o
	7. Dimenhydrinat	12
	8. Thiopental	13
	9. Succinyl-bis-cholinchlorid	15
	1o. Stickoxydul	15
	11. Statistik	16
C.	Ergebnisse	18
	1. Resultate im Gruppenvergleich	18
	2. Darstellung in Kurven	24
	3. Tabellen	28
D.	Diskussion	63
E.	Zusammenfassung	76
F.	Literaturverzeichnis	78

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534910_0053

A. Einleitung

Kreislaufzwischenfälle mit Herzstillstand unter einer Operation stellen auch heute noch ein alarmierendes Ereignis dar. Unter anderen angenommenen verantwortlichen Faktoren wird immer wieder der "vagovagale" Reflex als Erklärung dafür angezeigt. Besonders in der Thorax- und Halschirurgie ist die Stimulierung afferenter vagaler Fasern mit nachfolgendem Reflexgeschehen über das ZNS und efferenten Fasern die gefürchtete Ursache einer Bradykardie, ja unter Umständen sogar eines Herzstillstandes. Wie nun tierexperimentelle Arbeiten von SLOAN gezeigt haben, muß für diesen negativen Entartungsreflex mit seinem lebensbedrohenden Ausgang eine zweite Ursache hinzukommen, nämlich eine Hypoxie oder eine Hyperkapnie. Zum einen konnte bei diesen Versuchen von SLOAN gezeigt werden, daß allein schon der Sauerstoffmangel in der Lage ist, diesen vagovagalen Entartungsreflex mit Bradykardie auszulösen. Andererseits zeigte sich bei diesen Untersuchungen, daß jedoch ein bleibender Herzstillstand durch eine Vagusreizung allein unter adäquaten "Sauerstoffverhältnissen" kaum auftritt. Jedoch können vagale Reflexe bei dem Vorhandensein einer ernsten Hypoxie einen zusätzlichen Hemmungsfaktor liefern, dem dann das Herz nicht entgehen kann. Wie auch LOENNECKEN in seiner Veröffentlichung angibt, deuten klinische Beobachtungen darauf hin, daß 5o % der Kreislaufzwischenfälle und Herzreizleitungsstörungen, die während Operationen auftreten, auf einen relativen Sauerstoffmangel zurückzuführen seien. Bei der relativen Hypoxämie oder erst recht Anoxämie können vegetative Entartungsreflexe wesentlich leichter ausgelöst werden; eine Hypoxie stellt gewissermaßen eine Voraussetzung zur Auslösung dieser Entartungsreflexe dar. LOENNECKEN konnte nun bei seinen Tierversuchen im Sauerstoffmangeltest zeigen, daß nach Dekapitation der Versuchstiere der Sauerstoffmangeltest, der sonst zum Kreislaufversagen führte, gut vertragen wurde und der Kreislauf nicht zusammenbrach. Im Vergleich dazu war bei

beiderseitiger Vagusdurchtrennung der Kreislauf nur zu etwa 80 % geschützt. Der zwar pathologische und irreversible, jedoch hier nützliche Zustand des Organismus nach der physischen Dekapitation läßt sich nun durch reversible pharmakologische Mittel in verschiedenem Grade nachahmen. Es müßte also sozusagen möglich sein, den Patienten für eine gewünschte Zeit während des operativen Eingriffs pharmakologisch zu dekapitieren. Besonders günstige Ergebnisse fand LOENNECKEN bei der Wirkung einiger Antihistamine. Es handelt sich bei der Antihistaminwirkung um eine dosierbare Dämpfung der übergeordneten Schaltstellen im oberen Halsmark-Zwischenhirn, die es ermöglicht, den Kreislauf so vorzubereiten, daß die Reflexentartung mit den gefürchteten Folgen vermieden werden kann. LOENNECKEN gab als tierexperimentelle Methode den dosierten Sauerstoffmangeltest an, wobei er in Vorversuchen mit einem elektrischen Reizgerät den Vagus stimulierte und mit den so gefundenen Werten im Testablauf ein vagovagales Reflexgeschehen nachahmte.

Bei unseren Versuchen griffen wir auf diese Methode - wenn auch in abgewandelter Form - zurück. Der dosierte Sauerstoffmangeltest ist, wie auch Arbeiten der letzten Jahre von VINOKUROV (Hunde), RYWITZKA (Kaltblüterherzen) und GREENFIELD (Hunde) zeigten, als Methode anerkannt. Unsere Untersuchungen wurden mit einem Pharmakon ausgeführt, das 1957 in die Therapie eingeführt wurde. Es handelt sich um ein Phenothiazin, bei dem durch die Einführung der im Stoffwechsel stabilen Trifluormethylgruppe in das Phenothiazinmolekül die therapeutische Wirkung verstärkt und die Nebenwirkungen qualitativ und quantitativ verringert wurden (DAVIES, FINNERTY, PIALA). Phenothiazine wirken zentral sedierend, antiemetisch (zentraler Angriff), antihistaminisch sowie parasympathicolytisch. Ihr genauer Wirkungsmechanismus ist noch immer hypothetisch. Hauptangriffspunkt ist mit großer Wahrscheinlichkeit das tectoreticuläre System und seine Verbindungen (H.GEBHARDT). Für die antiemetische Wirkung konnten als Angriffspunkt die Chemorezeptoren der "Triggerzone" als auch eine direkte depressive Wirkung auf das Brechzentrum wahrscheinlich gemacht

werden (F.HAUSCHILD). Die in der Literatur (H.LUTZ; B.SHEINER; J.I.DAVIES; PIALA et al.) beschriebenen antihistaminischen Wirkungen der Phenothiazine und speziell die antihistaminischen und parasympathicolytischen des Triflupromazins (WZ. PSYQUIL, Hersteller: Chem. Fabrik von Heyden A.G., München) ließen uns mit berechtigten Hoffnungen ebenfalls eine nachweisbare Wirkung im Sinne einer reversiblen, pharmakologischen Dekapitation erwarten. Besonders die parasympathicolytische Wirkung dieses Pharmakons ließen einen Kreislaufschutz erwarten, der eine vagale Reflexentartung bei Sauerstoffmangel verhindern konnte. Daneben würden die pluralen antiemetischen, sedierenden und Narkosemittel sparenden Effekte das von uns verwendete Triflupromazin als Standardmittel der Narkosevorbereitung möglich erscheinen lassen. Ohne Zweifel kommt heute ja der anaesthetischen Prämedikation besonderes Gewicht zu. Gelingt es doch, durch sorgfältige Prämedikation die Kreislaufverhältnisse entscheidend im voraus zu beeinflussen und mit den gegebenen Präparaten zu stabilisieren, ganz abgesehen von dem Erfolg geeigneter Prämedikation gegen störende Nebenwirkungen der eigentlichen Narkosemittel, Nebenwirkungen, die oft für sich allein schon Ausgangspunkt für Katastrophen während oder nach der Narkose darstellen. Denken wir nur an die Gefahren des Würgens und des Erbrechens.
In dem von uns verwendeten Triflupromazin hätte man ein polyvalentes Pharmakon zur Prämedikation, das sowohl kreislaufstabilisierend durch seinen entsprechenden Schutz gegen ungewollte Reflexe bei Sauerstoffmangel als auch antiemetisch und sedierend wirken würde, ohne nun seinerseits mit unerwünschten Nebenwirkungen neue Probleme zu schaffen.

Die vorliegende Arbeit soll versuchen, die schützende Wirkung des Triflupromazins durch Verhinderung bzw. Dämpfung vagovagaler Entartungs-Reflexe aufzuzeigen. Wir führten unsere Versuche an Hunden durch, da zum einen die Größenverhältnisse denen des Menschen nahe kommen, zum anderen zahlreiche Literaturangaben über Tierversuche an Hunden bekannt sind.

B. Methode und Material

1. Versuchstiere und Vorbereitung

Als Versuchstiere wurden 21 Bastardhunde beiderlei Geschlechts von 14 bis 35 kg Körpergewicht verwendet. Die Tiere wurden zunächst in Trapanal-Lachgas-Sauerstoff-Narkose (1o bis 2o mg Trapanal pro kg Körpergewicht) splenektomiert.

Während eines 14-tägigen Erholungsintervalls bedurften die Tiere besonderer Pflege (Antibiotikaschutz, eiweißreiche Nahrung) und mußten zur aktiven Bewegung angehalten werden. Die Splenektomie war in unserer Versuchsanordnung notwendig, da die Milz beim Hund ein Speicherorgan darstellt, das in der Lage ist, volumenausgleichend in Aktion zu treten; eine Blutdruckkontrolle wäre mit Milzreservevolumen für diese Versuche ohne Sinn gewesen.

Danach wurden bei den Tieren in Trapanal-Kurznarkose (zugleich Einleitungsnarkose der folgenden Intubationsnarkose - mit 1o bis 2o mg Trapanal pro kg Körpergewicht) die linke Arteria carotis communis und die linke Vena jugularis am unteren Halsbereich operativ freigelegt und jeweils ein PVC-Katheter (Innendurchmesser 3 mm) etwa 1o bis 15 cm in beide Gefäße eingeschoben und fixiert. Zusätzlich wurde eine von uns konstruierte Silber-T-Elektrode (Beschreibung folgt unten) innerhalb der linken Gefäßnervenscheide im Halsgebiet am Nervus vagus angelegt und am Perineurium befestigt.

2. Versuchsanordnung

Als Versuchsanordnung wählten wir einen dosierten O_2-Mangel-Test, bei dem sauerstoffarme O_2-Lachgas-Gemische bis auf maximal 7,5 - 6,2 Vol% O_2 reduziert verwendet wurden. Alle Versuche wurden in der Zeit von 16.oo bis 6.oo Uhr von Juni 1964 bis Ende Januar 1965 durchgeführt.

Die Tiere lagen in seitlicher Rückenlage mit den Extremitäten am Op.-Tisch festgeschnallt. Zu Beginn der Hypoxie-Versuche selbst wurden die Tiere nach der vorher angegebenen Trapanal-Einleitung und Katheter-Befestigung mit Succinylbis-cholinchlorid (1 mg/kg KG während der Narkose-Einleitung, dann alle 8 bis 12 ! Minuten 0,3 mg/kg KG) relaxiert, intubiert und mit konstanten, durch ein Oxytest-Gerät kontrollierten O_2-Lachgas-Konzentrationen (21,5 - 26,3 Vol% O_2) zunächst für 1o Minuten zur Anpassung des Kreislaufs adäquat mit Hilfe eines PULMOMATS (+ 11/ - 9 cm H_2O; effektives Beatmungsvolumen: 2,8 - 9,6 l/min.) der Firma Dräger, Lübeck, beatmet.
Bei den liegenden Versuchstieren wurden in dieser Zeit die bis dahin verschlossenen Jugularis- und Carotis-Katheter sowie die Gas-Analyse-Schläuche an die Meßapparate angelegt und die Nadel-Elektroden zur EKG-Schreibung subcutan plaziert. Folgende Qualitäten wurden fortlaufend mit einem Mehrfachschreiber (Hellige Multiscriptor - Mr76, Firma F. Hellige, Freiburg) registriert:

1. der Sauerstoffgehalt im Atemgemisch der Einatmungsluft mit einem O_2-Analysator (Oxytest)
2. der inspiratorische und expiratorische CO_2-Gehalt mit einem Ultrarotabsorptionsschreiber (URAS, Firma Hartmann und Braun, Frankfurt/Main)
3. die spontane sowie nach Relaxierung die maschinelle Atemfrequenz
4. der zentrale arterielle Blutdruck blutig mit Statham-Transducer (teilweise durch besondere PVC-Katheter in der Art. femoralis)
5. die Pulsfrequenz über die gleichen Statham-Elemente
6. eine Herzaktions-Kontrolle durch die Aufzeichnung eines EKG's in der II.Standard-Ableitung von subcutanen Nadel-Elektroden.

7. Mit einem gesonderten Kompensationsschreiber wurden nach einem vorher festgelegten Zeitplan Herz-Minuten-Volumen-Messungen mit CARDIOGREEN (WZ. der Firma Hynson, Westcott & Dunning, Inc., Baltimore, USA) vorgenommen.

3. Sauerstoffmangeltest

Nach einer Anpassungszeit von 1o Minuten wurde bei allen Kollektiven wie folgt der O_2-Mangel-Test durchgeführt: Bei den Versuchstieren, die wie vorher beschrieben vorbereitet waren, führten wir je einmal Null-Teste ohne Triflupromazin-Gaben und einmal Pharmakonteste mit Triflupromazin-Gaben (o,1 mg/kg KG) durch. Die Triflupromazin-Dosis wurde bereits 15 Minuten vor Hypoxie-Beginn intravenös injiziert.
Bei den narkotisierten, relaxierten und intubierten Tieren wurde der O_2-Anteil des Atemgemisches plötzlich von 21,5 - 26,3 Vol% O_2 auf 7,5 - 6,2 Vol% O_2 reduziert. Nach 5 Minuten, 7 (7,5) Minuten und 1o Minuten führten wir dann jeweils eine elektrische Vagus-Reizung über die eingelegten Silber-Elektroden mit einem Präzisions-Exponential-Strom-Reizgerät durch (Reize: Impulsfolge 4o/sec.; Impulsdauer o,5 msec; Impulsform: Rechteck; Stromstärke 16 mA; Reizdauer 4o sec.). Bei sechs Tieren wurden außerdem gleiche Versuche mit (2 mg/kg KG) Dimenhydrinat (WZ. VOMEX A, Hersteller: Endopharm, Frankfurter Arzneimittelfabrik G.m.b.H.) durchgeführt. Nach etwa 1o - 15 Minuten wurden die Versuche abgebrochen und dem Atemgemisch vorübergehend 8o Vol% O_2 beigegeben, um die vorher herbeigeführte Hypoxämie möglichst schnell wieder auszugleichen.

Kam es bei der elektrischen Reizung des Nervus vagus zu einem Blutdruckabfall, zu einer Bradykardie oder gar zu einem Herzstillstand, so diente uns dieses Ereignis als Ausdruck eines erfolgten vagovagalen Reflexes. Unterblieb bei den Pharmakon-Testen eine Bradykardie, so werteten wir das als positives Ergebnis.

Zur Auswertung aus der fortlaufenden Registrierung der verschiedenen Meßgrößen der Kollektive wurden willkürlich Werte nach 3 und 4 Minuten Hypoxie-Dauer sowie nach Reiz I, Reiz II und Reiz III (jedesmal in der Endphase der Reizung) bei Hypoxie ausgewählt.

4. Der Reizkatheter

Für unsere Versuche entwickelten wir einen neuen, besonders leicht zu implantierenden und kalt-sterilisierbaren Katheter, der in Araldit eingebettet zwei glanzpolierte Silber-Elektroden (835/ooo Silber; Blechstärke o,3 mm; Fläche je Elektrode 4 mm x 8 mm) trug. Der T-förmige Gummi-Katheter hatte eine Anlagefläche mit einer Länge von 4o - 5o mm und einer Breite (gebogen) von 8 - 1o mm. Die Zuführungslänge betrug 35 cm. Auf der Anlagefläche hatten die Elektroden-Blättchen einen Randabstand von 24 mm. In der Zuführung befanden sich zwei dünne, flexible, PVC-isolierte Kabel mit je 18 Kupferadern (Querschnitt: $18 \times (o{,}1\ mm)^2 \times \frac{\pi}{4}$). Die Lötstellen waren Weichlötungen und lagen vollständig in der Araldit-Isolierung. Am Nerv wurde die Kathode distal, die Anode proximal angelegt. Die Fixierung der Anlagefläche geschah allein durch den umgebenden Gewebsdruck. Zwei lose Nähte wurden zur Sicherung um Katheter und Perineurium gelegt. Überdies wurde die Katheterzuführung durch Subcutannähte fixiert. Zu Beginn der Versuche wurden die beiden Kupferkabel mit einem Präzisions-Exponential-Reizstromgerät verbunden (GILLERT), das uns Rechteck-Stromimpulse lieferte.

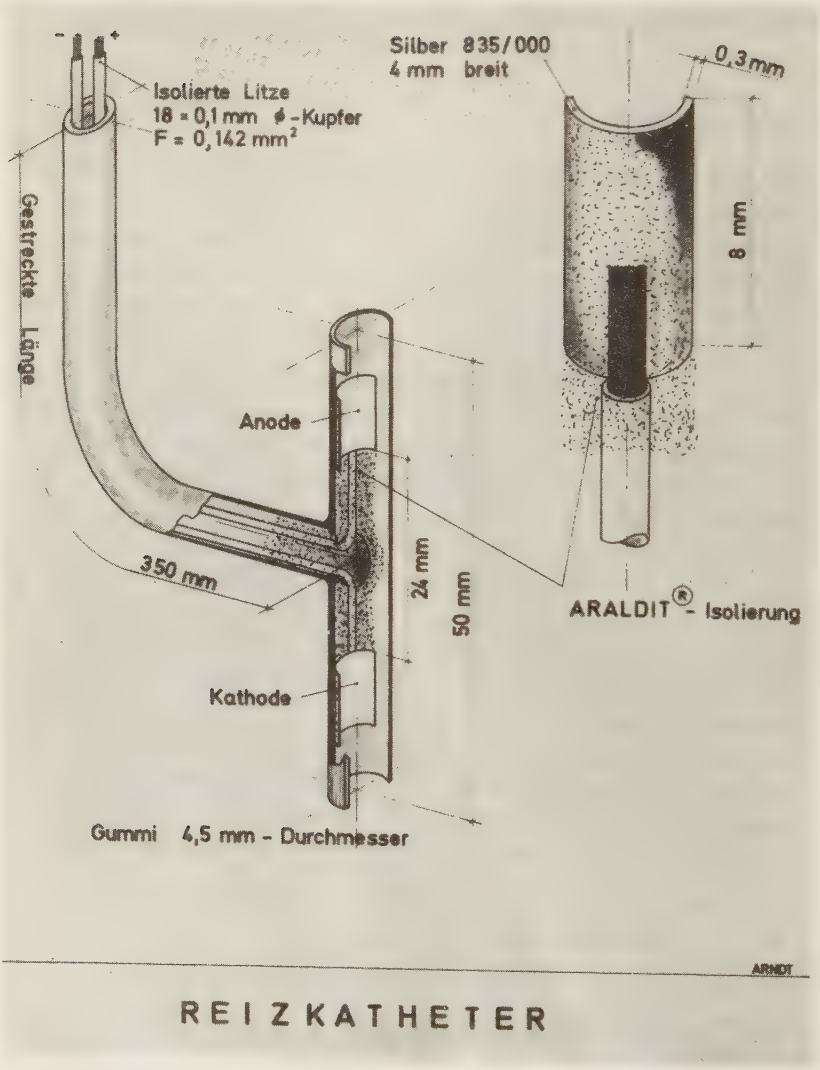

Silber 835/000
4 mm breit
0,3 mm
Isolierte Litze
18 × 0,1 mm ϕ-Kupfer
F = 0,142 mm²
Gestreckte Länge
8 mm
Anode
350 mm
24 mm
50 mm
ARALDIT® - Isolierung
Kathode
Gummi 4,5 mm - Durchmesser
ARNDT
REIZKATHETER

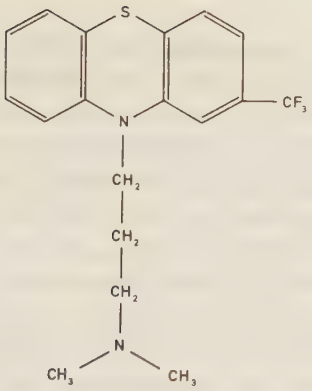
Abbildung 1

5. Herzminutenvolumen-Messungen

Bei zehn Null-Versuchen und bei zehn Versuchen mit Triflupromazin wurden HMV-Bestimmungen nach der Farbstoffverdünnungstechnik von STEWARD und HAMILTON durchgeführt.
In den in der Vena jugularis liegenden PVC-Schlauch wurden 0,6 bis 1,2 ml des Farbstoffes CARDIOGREEN rasch injiziert (0,3 mg/10 kg Körpergewicht). Unmittelbar vor jeder Untersuchung wurden 25 mg CARDIOGREEN in 20 ml Aqua bidest. aufgelöst. In dieser Konzentration blieb die Farbstofflösung stabil. Nach 7 Stunden war noch kein Zerfall zu beobachten (J.MAUSS). Zu jeder Einzelbestimmung der Farbstoffverdünnung wurde durch den vorher gelegten Arteria-carotis-communis-Katheter kontinuierlich Blut abgesaugt und die darin erscheinende Farbstoffkonzentration mit einem Photometer gemessen, von einem direkt schreibenden Kompensationsschreiber ("Varian") registriert und als Farbstoffverdünnungskurve aufgezeichnet. Für die Untersuchungen wurde ein von LOCHNER und Mitarbeitern entwickeltes Photometer verwendet. Nach Untersuchungen dieser Autoren können Änderungen der O_2-Konzentration bei photometrischen Messungen von injizierten Farbstoffen (Zeit-Konzentrations-Kurven) im Blut zu Fehlmessungen führen. Um diese Verschiebungen auszugleichen, wurde bei einer solchen Wellenlänge (805 mμ ist als isosbestischer Punkt bei hämolysiertem Blut bekannt) gemessen, bei der die O_2-Konzentration ohne Einfluß auf die Extinktion ist. Der benutzte Indo-Cyanin-Farbstoff CARDIOGREEN (WZ. der Hynson, Westcott & Dunning, Inc., Baltimore, USA) hat sein Absorptionsmaximum bei 800 mμ und ist weitgehend unabhängig von O_2-Sättigung und Hämoglobin-Konzentration des Blutes.

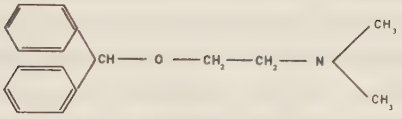
6. Triflupromazin

Triflupromazin (WZ. PSYQUIL, Hersteller: Chem. Fabrik von Heyden A.G., München) ist der chemische Kurzname eines 1957 in die Therapie eingeführten Phenothiazins aus der Promazinreihe, bei dem durch die Einführung der im Stoffwechsel stabilen Trifluormethylgruppe in das Phenothiazinmolekül die therapeutische Wirkung verstärkt und die unerwünschten Nebenwirkungen qualitativ und quantitativ verringert wurden (PIALA et al.; DAVIES et al.; ZEEDICK; FINNERTY). Triflupromazin ist chemisch 1o-(3-Dimethylaminopropyl)-2-(Trifluormethyl)-Phenothiazinhydrochlorid (erstmals dargestellt von H.L. YALE, Squibb Institute for Medical Research), ein weißes Pulver, das bis zu einer Konzentration von über 1o % in Wasser löslich ist. Es ist weiter löslich in Äthanol und Azeton, aber unlöslich in Äther. Der pH-Wert einer 2%igen wässrigen Lösung beträgt 4,1. Außer mit Barbituraten kann es in Lösung mit den üblichen Infusionsflüssigkeiten gemischt werden. Der Schmelzpunkt liegt zwischen 172 und 174 Grad Celsius. Nach Angaben von PIALA, HASSERT, HIGH und BURKE beträgt bei der Maus die orale DL-5o 35o mg pro kg Körpergewicht, die intraperitoneale DL-5o 1o2 mg pro kg. Bei der Ratte wurde die DL-5o nach intraperitonealer Verabreichung mit 94 mg pro kg bestimmt. Zur Beurteilung der chronischen Toxizität wurde jungen Ratten Triflupromazin in Dosen von 4o mg pro kg jeweils an 5 Tagen in der Woche 8 Wochen lang gegeben. Es zeigten sich hierbei keinerlei spezifische Toxizitätserscheinungen. Die lokale Verträglichkeit war gut. Die pharmakologischen Eigenschaften des Präparates wurden durch tierexperimentelle Untersuchungen geklärt. Dabei zeigte Triflupromazin eine erhebliche Steigerung des tranquillierenden Effektes im Vergleich mit anderen Phenothiazinen. Die antiemetische Wirkung war 5 - 1o mal stärker als beim Standardpromazin (PIALA, HASSERT, HIGH und BURKE). Bei Testen an narkotisierten Hunden wirkte Triflupromazin weniger blutdruck-

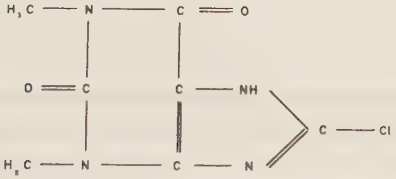


TRIFLUPROMAZIN

Abbildung 2



DIPHENHYDRAMIN



1,3 - DIMETHYL - 8 - CHLOR - XANTHIN

DIMENHYDRINAT

Abbildung 3

senkend und pulsfrequenzerhöhend als das Vergleichspromazin. Klinische Untersuchungen (STEINHOFF; LINDNER; SPIEGELBERG; ZEEDICK; DAU; KLÜMPER; BROICHER; STENGELE; LANZENDÖRFER; STEPHAN; LEICHSENRING; PFLÜGER; MUSSGNUG; FISCHER) zeigten ähnliche Ergebnisse wie die Tierversuche. Schädliche Wirkungen auf die Leber oder das Blutbild konnten nicht beobachtet werden, es sei denn nach überlanger Verabfolgung des Triflupromazins.
Von den Autoren (ZEEDICK; DAU) wird auch hier neben der sedierenden Eigenschaft die Barbiturateinsparung bei der Narkoseeinleitung, die Herabsetzung von Würgereflex, Nausea und Verhinderung des postoperativen Erbrechens (STONE) hervorgehoben. Viele zentraldämpfende Pharmaka, wie Opiate und Narkosemittel, werden in ihrer Wirkung verstärkt, so daß deren Dosen verringert werden können (DAVIES; BAUMEISTER). Höhere Dosen, wie sie etwa in der Psychiatrie angewandt werden, führen auch hier wie bei allen Phenothiazinen zu extrapyramidalen Störungen (FLEGEL), wenn auch seltener. Solche Störungen waren bei der von uns durchgeführten niedrigdosierten Kurztherapie nicht zu erwarten.
Dosierung: o,1 mg pro kg; Injektion i.v. etwa 15 Minuten vor Sauerstoffmangeltestbeginn.

7. Dimenhydrinat

(beta-Dimethylaminoäthylbenzhydryläther-1,3-Dimethyl-8-Chlorxanthin, WZ. VOMEX A, Hersteller: Endopharm, Frankfurt/Main).

Bei sechs Hunden führten wir Sauerstoffmangeltests mit Dimenhydrinat durch. Diese Substanz ist nach J.S. LOENNECKEN in der Lage, die Folgen eines kräftigen Vagusreizes bei gleichzeitig bestehender Hypoxie zu mildern (Bradykardie mit Blutdruckabfall, Herzstillstand).

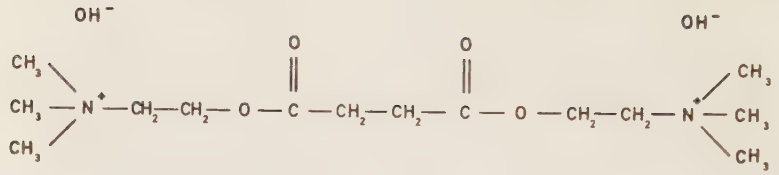
Außerdem ist Dimenhydrinat befähigt, zentral in den Mechanismus des Narkoseerbrechens am Labyrinth und peripher an der glatten und quergestreiften Muskulatur hemmend einzugreifen (BLOEMMERTZ). Die sedative Wirkung des Präparates dämpft die postnarkotische, motorische Unruhe des Patienten. Durch Applikation von Dimenhydrinat erreicht man eine Dämpfung des Exzitationsstadiums und überschießender Kreislaufregulationen. Narkosemittel und Analgetika können eingespart werden (DRINGS).

Dosierung: 2 mg/kg KG; Injektion i.v. etwa 15 Minuten vor Sauerstoffmangeltest-Beginn.

8. Thiopental

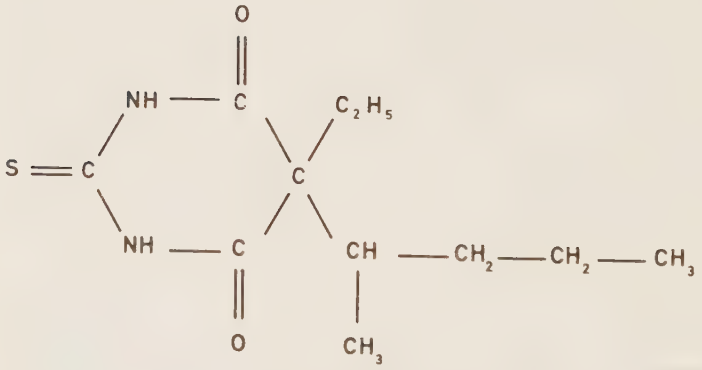
(WZ. TRAPANAL, Hersteller: Firma Promonta, Hamburg)

Thiopental ist das Natriumsalz der 5-Äthyl-5-(1-Methyl-Butyl)-Thio-Barbitursäure, ein schnell und stark wirkendes Narkotikum. Nach intravenöser Injektion kann die ausreichende Menge schon nach 15 - 3o Sekunden im zentralen Nervensystem erreicht sein. Doch sinkt die Konzentration des Thiopentals schon nach kurzer Zeit wegen Abwanderung in Fettdepots unter den narkotisch wirksamen Wert ab. Bei durch Aufregung bedingter präoperativer Tachykardie (Adrenalinausschüttung) fällt nach einer Narkoseeinleitung die Herzfrequenz zunächst ab. Die rasche Anflutung des Thiobarbiturates bewirkt eine Blutdrucksenkung, die sich jedoch bald ausgleicht. Anschließend wird im allgemeinen eine geringe Vasodilatation beobachtet (KILLIAN; WEESE). Bei prolongierter Narkose ist mit einer Thiopentalkumulation und Zunahme der toxischen Wirkung auf das Herz zu rechnen.
Beim Hund führen 2o bis 3o mg/kg Körpergewicht intravenös zu einer Narkose von 1o bis 15 Minuten Dauer mit einem exzitationsfreien Nachschlaf bis zu zwei Stunden (WESTHUES; FRITSCH).
Dosierung: 1o - 2o mg TRAPANAL pro kg Körpergewicht.



SUCCINYLDICHOLIN

Abbildung 4



THIOPENTAL

Abbildung 5

9. Succinyl-bis-cholinchlorid

(WZ. PANTOLAX, Hersteller: Dr. R. Reiss, Chem. Werke, Berlin;
WZ. SUCCINYL-ASTA, Asta-Werke AG., Brackwede;
WZ. LYSTHENON, Stickstoffwerke Linz)

Es handelt sich um ein weißes, kristallines Pulver, das in Wasser leicht löslich ist. Die endplattendepolarisierende Wirkung des Pharmakons führt zu einer Lähmung der Skelettmuskulatur. Eine gerade noch muskellähmende Dosis wirkt beim Hund etwa 15 - 2o Minuten, während sie beim Menschen nur rund 5 Minuten wirkt.
Die Unterschiede in der Wirkung beruhen auf dem unterschiedlichen Gehalt und der verschiedenen Aktivität der Plasmacholinesterase (WESTHUES).
Neben der endplattendepolarisierenden Wirkung hat Succinyl-bis-cholinchlorid durch eine Erregung des vegetativen Nervensystems auch einen Einfluß auf Herzaktion und Kreislauf. Am Herzen kann es, besonders am Anfang der Succinyl-bis-cholinchlorid-Wirkung, auch in Dosierungen, bei denen kein Atemstillstand eintritt oder bei künstlicher Atmung zu Tachykardien und zu sekundenlangem Aussetzen der Herzaktion, zum Auftreten von Extrasystolen und zu Reizleitungsstörungen kommen. Diese Erscheinungen können durch Atropin-Prämedikation weitgehend unterbunden werden.
Hohe Dosen von Succinyl-bis-cholinchlorid (8 mg/kg und mehr) haben jedoch selbst eine Schutzwirkung auf das Herz gegenüber vegetativen Reizungen. PURPURA und GRUNDFEST konnten bei Katzen den Einfluß von Vagus- und Sympathikus-Reizungen auf das Herz durch hohe Dosierungen von Succinyl-bis-cholinchlorid vollkommen unterbinden.

1o. Stickoxydul (Lachgas, N_2O)

Stickoxydul ist ein geruchloses, farbloses, nicht explosibles und nicht brennbares Gas. Sein Löslichkeitskoeffizient ist im Blut etwa o,4 und im Gewebe etwa o,1.

Lachgas ist ein sehr schwaches Narkotikum; seine Wirksamkeit wird auf ein Siebentel der von Äther geschätzt. Infolge seiner Eigenschaften als Gas wird es nach der Inhalation rasch ins Blut aufgenommen und auch ebenso rasch wieder über die Lungen ausgeschieden. Seine therapeutische Breite ist sehr gering; wegen seiner schwachen Wirksamkeit sind zur Erzielung einer Toleranz 90 - 95 Vol% N_2O in der Einatmungsluft erforderlich. Hierbei wäre aber die O_2-Versorgung des Patienten ungenügend. Mit 80 % Lachgas (20 % O_2) läßt sich jedoch nur eine leichte Analgesie erzielen. Lachgas allein wirkt erst bei einem Partialdruck von mehr als 150 % (Überdruck) toxisch. Es ist für die Atmungsorgane indifferent und für den Kreislauf völlig unschädlich. Das Herz wird nicht beeinflußt. Der Blutdruck kann manchmal geringgradig ansteigen.
Zur Erhaltung eines Rauschzustandes ist es auch beim Hund geeignet (WESTHUES), besonders nach Einleitung mit einem Injektions-Narkotikum.

11. Statistik

Zur statistischen Auswertung wurden die allgemeinen Regeln für Durchschnitts-, Streuungs- und Signifikanzberechnung herangezogen. Alle während des Tests gewonnenen Durchschnittswerte wurden mit den Vergleichswerten des Nullkollektivs verglichen.
War P kleiner als 0,05, so sahen wir den Unterschied als signifikant an, entsprechend einer Wahrscheinlichkeit von 5 % als Grenzwert für Signifikanz.

Formeln:

Statistische Einzelberechnung

$$\bar{x} = \frac{1}{N} S_{(x)}$$

$$s^2 = \frac{1}{N-1} \left(S_{(x^2)} - \frac{(S_{(x)})^2}{N} \right)$$

$$s = \sqrt{s^2}$$

$$s^2_{(\bar{x})} = \frac{1}{N} s^2$$

$$t = \frac{\bar{x}}{s_{(\bar{x})}}$$

$$n = N-1$$

Statistische Vergleichsberechnung

$$s^2_{(x,x')} = \frac{S_{(x^2)} - \bar{x} S_{(x)} + S_{(x'^2)} - \bar{x}' S_{(x')}}{N + N' - 2}$$

$$s_D = s_{(x,x')} \sqrt{\frac{N + N'}{N N'}}$$

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{s_D}$$

$$n = N + N' - 2$$

$P < o,o5$ (Unterschied ist signifikant)

$\bar{x}$ = Mittelwert
s^2 = Streuung
s = Standardabweichung
$s^2_{(\bar{x})}$ = Streuung des Mittelwerts
$s^2_{(x,x')}$ = Streuung der beiden Stichproben
s_D = Standardabweichung der Mittelwertdifferenz
t = Abweichung
n = Freiheitsgrad
P = Wahrscheinlichkeit

C. Ergebnisse

1. Resultate im Gruppen-Vergleich

In der Besprechung der Ergebnisse werden jeweils die Daten der Gruppe mit Triflupromazin-Applikation und der Gruppe mit Dimenhydrinat-Applikation im Vergleich zu den Daten der Null-Gruppe berücksichtigt.

a. Injektion von Triflupromazin (TFP)

Nach Injektion von o,1 mg/kg KG Triflupromazin i.v. kam es zu einem geringgradigen Abfall des systolischen und diastolischen Blutdruckes um

-9,154 und -12,28 % (Mittelwerte).

Der Blutdruckabfall ist signifikant gegenüber dem vor der Injektion gemessenen Wert.
Die Pulsrate/Minute erhöhte sich im Mittelwert nur um

1,o63 %.

Innerhalb von 6o bis 9o Sekunden kam es sowohl bei der Pulsrate als auch beim Blutdruck zu einer Rückkehr zum vorher gemessenen Niveau.

b. Injektion von Dimenhydrinat (DMH)

Bei der Gruppe, die 15 Minuten vor Hypoxie-Beginn Dimenhydrinat erhielt, zeigte sich nach i.v.-Injektion (2 mg/kg KG) ebenfalls ein Blutdruckabfall um

-12,35 % / -8,48 % (Mittelwerte)

und ein Pulsanstieg um

6,26 % (Mittelwert),

der jedoch ausgeprägter als bei der Triflupromazin-Gruppe war. Auch hier kam es zu einem Rückgang zu den Ausgangswerten innerhalb von 9o Sekunden.

c. Blutdruckänderung in Hypoxie

15 Minuten nach Injektion wurde bei allen Kollektiven der O_2-Anteil im Atemgemisch schlagartig auf 7,5 - 6,2 Vol% O_2 reduziert. Dabei kam es allein durch den O_2-Mangel zunächst zu einem signifikanten Unterschied in der Erhöhung des Blutdruckes: die nicht pharmakologisch behandelten Tiere wiesen einen Blutdruckanstieg von

+ 26,o2 / + 17,91 % (syst./diast. Mittelw.)

nach 3 Minuten und nach 4 Minuten von

+ 36,21 / + 24,28 %

auf, die mit Triflupromazin behandelten Tiere nach 3 Minuten nur einen Anstieg um

+ 12,9 / + 8,4 %

und nach 4 Minuten um

+ 17,7 / + 9,7 %.

Bei der Dimenhydrinat-Gruppe kam es 3 Minuten nach Hypoxie-Beginn zu einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckwertes um

+ 15,13 / + 3,8 %.

Diese Gruppe zeigte schon nach 4 Minuten Hypoxie einen zunehmenden Abfall des diastolischen Wertes bei einer weiteren Amplituden-Verbreiterung in Form eines Anstiegs des systolischen Wertes:

+ 4,9 / - 19,29 %.

d. Blutdruckänderung nach Vagus-Reizung

Nach 5 Minuten Hypoxie kam es während der ersten Vagus-Reizung bei allen Gruppen zu einem Blutdruckabfall:
bei den Vergleichstieren im Mittelwert um

(Null) - 24,5 / - 37,77 %

und bei den Triflupromazin-Tieren jedoch nur um

(TFP) - 3,4 / - 4,89 %.

Der Blutdruckabfall wiederholte sich ebenfalls nach Reiz II (in der 7.Hypoxie-Minute). Dabei kam es zu einem Blutdruckabfall um

(Null) - 21,73 / - 32,69 %

im Vergleich zu

(TFP) - 1,62 / - 3,42 %.

Nach der I.Vagusreizung kam es bei der Dimenhydrinat-Gruppe zu einem derart starken Blutdruckabfall, daß sich die Werte nicht mehr signifikant von denen der Null-Gruppe unterschieden:

(DMH) - 19,57 / - 26,74 %.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch nach Reiz II:

(DMH) - 24,5 / - 28,2 %.

Auch durch die III. elektrische Vagus-Reizung kam es wiederum zu einem Blutdruckabfall von

(Null) - 22,64 / - 26,49 %

bei der Null-Gruppe, aber nur von

(TFP) - 1,9 / - 3,7 %

bei der mit Triflupromazin vorbehandelten Gruppe.

Es fand sich sowohl nach Reiz I als auch nach Reiz II und Reiz III ein signifikant geringerer Blutdruckabfall bei den mit Triflupromazin vorbehandelten Tieren gegenüber den nicht behandelten Tieren.

e. Pulsfrequenzänderung in Hypoxie

Die Pulsfrequenz stieg bei der Triflupromazin-Gruppe nach 3 Minuten Hypoxie um

(TFP) + 5,12 %,

nach 4 Minuten um

(TFP) + 9,9 %

an, während sie bei der Null-Vergleichsgruppe schon durch den O_2-Mangel allein nach 3 Minuten um

(Null) - 11,6 %

und nach 4 Minuten um

(Null) - 13,7 %

signifikant abfiel. Auch bei der Dimenhydrinat-Gruppe kam es nach 3 Minuten Hypoxie zunächst zu einem Anstieg der Pulsfrequenz um

(DMH) 0,86 %,

aber auch hier schon nach 4 Minuten zu einem Abfall von

(DMH) - 1,17 %.

f. Pulsfrequenzänderung nach Vagus-Reizung

Noch deutlicher wurde der Unterschied nach den elektrischen Vagus-Reizungen. Während die Pulsfrequenz der Triflupromazin-Gruppe nach Reiz I noch um 0,39 % anstieg, nach Reiz II um 0,26 % und nach Reiz III um 0,024 % abfiel, kam es zu einer Reduzierung der Herzaktion bei der Null-Vergleichsgruppe, und zwar nach Reiz I um 33,34 %, nach Reiz II um 27,75 % und nach Reiz III um 27,13 %. Der Unterschied war bei allen Mittelwert-Ergebnissen signifikant.

Auch bei der Dimenhydrinat-Gruppe kam es bei den Herzaktionen/Minute zu einem Rückgang der Frequenz, die aber im Vergleich zur Null-Gruppe geringer zurückging, aber dennoch wesentlich stärker abfiel als bei der Triflupromazin-Gruppe. Jedoch unterschied sich der Frequenz-Rückgang, ausgelöst durch Reiz II, bei der Dimenhydrinat-Gruppe nicht mehr signifikant von dem der Null-Vergleichsgruppe.

	R I	R II	R III
(Null)	- 33,34 %	- 27,75 %	- 27,13 %
(TFP)	+ 0,39 %	- 0,26 %	- 0,024 %
(DMH)	- 16,46 %	- 15,03 %	---

Die Null-Vergleichs-Serie wies also zunächst einen überschießenden Anstieg des Blutdruckes auf, der nach Vagus-Reizung wiederum extrem abfiel. Die Pulsfrequenz war anfangs mäßig und nach den Vagus-Reizungen deutlich reduziert.

Im Gegensatz dazu war die Blutdruckänderung bei der Triflupromazin-Gruppe sowohl nach oben als auch nach unten geringer. Die Pulsrate zeigte einen Anstieg von 5 - 9 % bei der O_2-Reduzierung und hielt sich während der Vagus-Reizungen fast im Bereich der gemessenen Vorwerte (+ o,4; - o,3 %).

Die Dimenhydrinat-Gruppe erbrachte ebenfalls einen geringeren Blutdruckanstieg nach Hypoxiebeginn, aber schon nach 4 Minuten Hypoxie einen Abfall des Blutdrucks, der nach Vagus-Reizung noch weiter abfiel und an das Verhalten der Null-Gruppe erinnerte. Bei der Pulsrate kam es hier anfänglich zu geringeren Änderungen während der Hypoxie, nach der elektrischen Vagus-Reizung jedoch zu einer stärkeren Abnahme der Frequenz, die aber nicht ganz so ausgeprägt war wie bei der Null-Vergleichs-Gruppe.

g. Herzminutenvolumen-Messungen

Bei den Herzminutenvolumen-Messungen ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Triflupromazin- und den Werten der Null-Vergleichs-Gruppe:

Während es nach 9 Minuten Hypoxie und zweimaliger Vagusreizung bei der Null-Gruppe zu einem Abfall des Herzminutenvolumens um - 26,3 % (Mittelwert) kam, fand sich bei der Triflupromazin-Gruppe ein Anstieg von + 37,9 % (Mittelwert).
Bezogen auf die Ausgangswerte, die 5 Minuten vor Hypoxie gemessen wurden, entsprach der HMV-Abfall bei der Null-Gruppe einem Wert von 73,7 % und der Anstieg bei der mit Triflupromazin behandelten Gruppe einem Wert von 137,9 %.

Bei der Dimenhydrinat-Gruppe wurden keine Herzminutenvolumen-Messungen durchgeführt.

h. Nebenbefund

8 Stunden nach der Narkose zeigte eines der mit Dimenhydrinat behandelten Tiere (779/3) in auffälliger Weise eine starke Störung der Koordination der Motorik, ohne Zeichen einer Somnolenz, so daß es nicht in der Lage war, aufrecht zu stehen oder zu gehen. Gleichfalls fiel ein Tier (778/4) aus der Triflupromazin-Gruppe durch starke Somnolenz bei intakter Motorik auf; das Tier schien im Stehen zu schlafen.
Auch bei zwei weiteren Tieren der Dimenhydrinat- und bei vier Tieren der Triflupromazin-Gruppe konnten wir diese Beobachtungen machen, jedoch nicht in dieser ausgeprägten Form.

2. Darstellung in Kurven

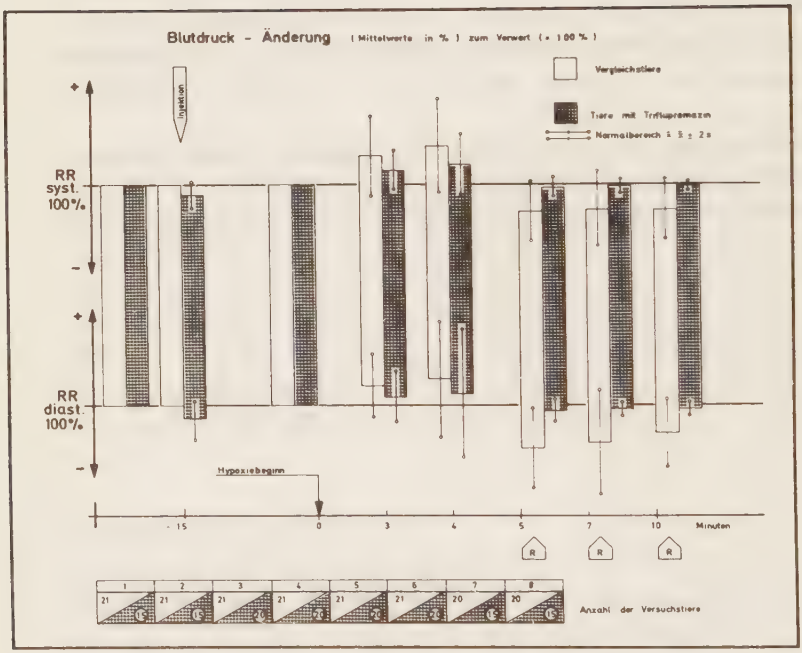


Abbildung 6

Blutdruckänderung (Mittelwerte in %) im Vergleich der Null-Gruppe mit der Triflupromazin-Gruppe bei 1. Triflupromazin-Injektion, 2. in Hypoxie und 3. nach Vagus-Reizungen (R).

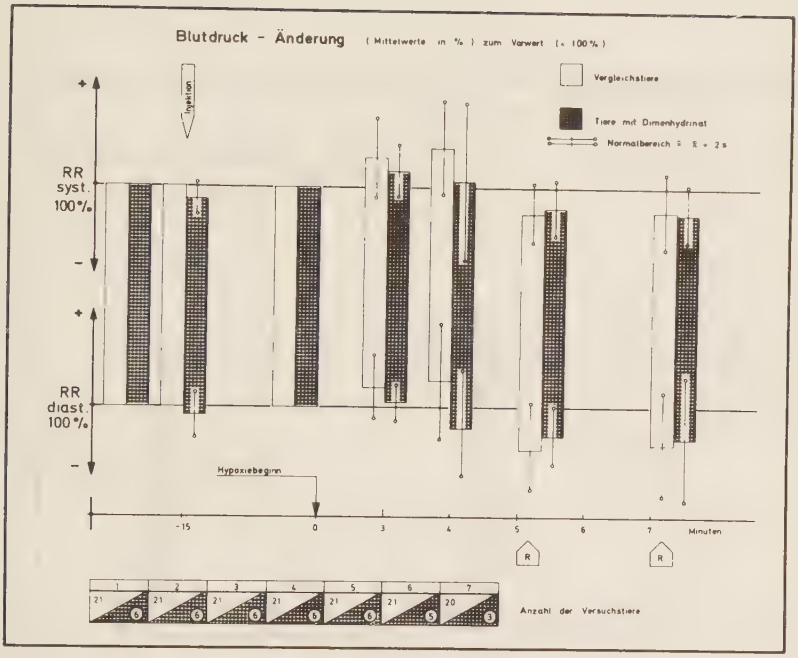


Abbildung 7

Blutdruckänderung (Mittelwerte in %) im Vergleich der Null-Gruppe mit der Dimenhydrinat-Gruppe bei 1. Dimenhydrinat-Injektion, 2. in Hypoxie und 3. nach Vagus-Reizungen (R).

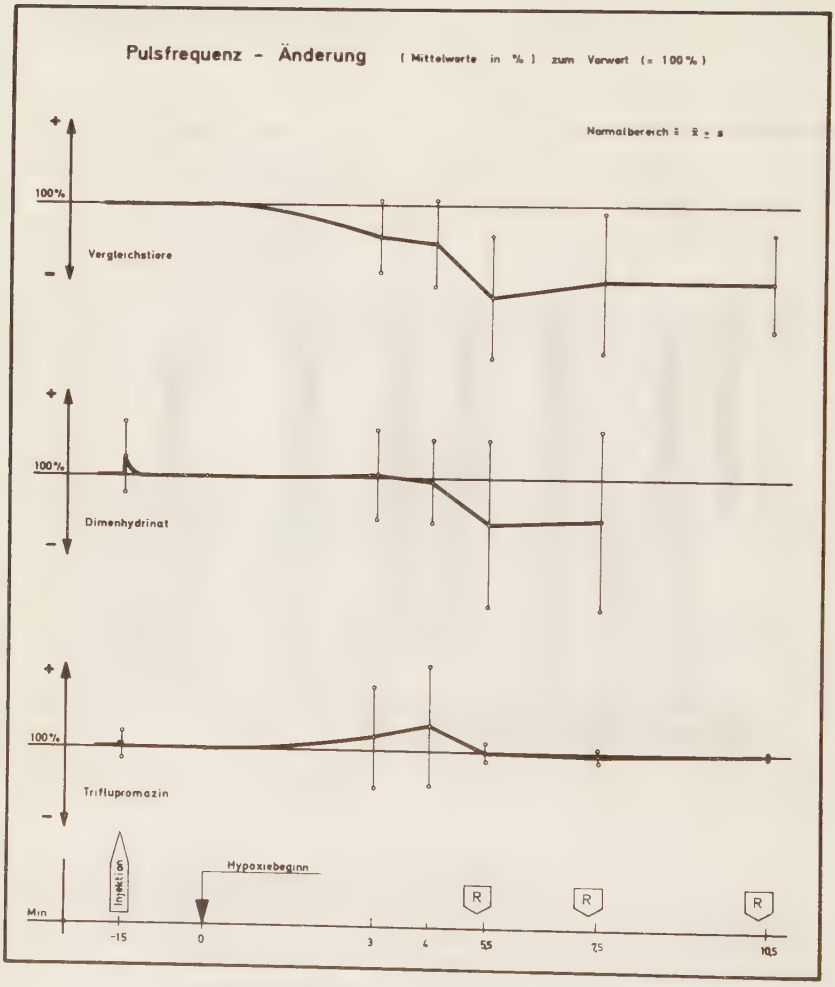


Abbildung 8

Pulsfrequenzänderung (Mittelwerte in %) im Vergleich: Null-Gruppe zu Dimenhydrinat- und Triflupromazin-Gruppe bei 1. Injektion, 2. Hypoxie und 3. nach Vagus-Reizungen (R).

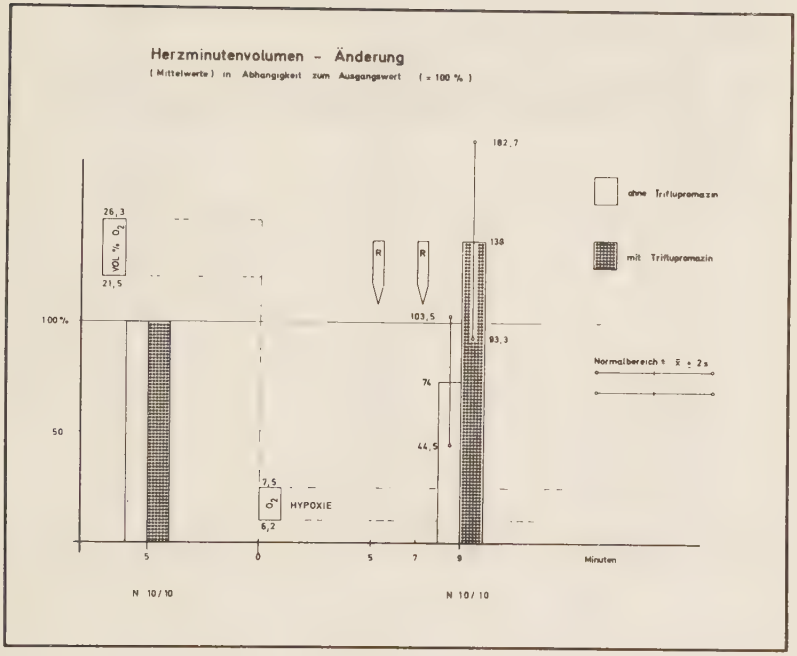


Abbildung 9

Herzminutenvolumen-Änderung (Mittelwerte in %)
im Vergleich: Trifluprom azin-Gruppe zur Null-Gruppe
in Hypoxie und nach Vagus-Reizungen (R).

3. Tabellen

Jede Tabelle enthält die Änderungswerte in % in Relation zum jeweiligen Vorwert. Hinzugefügt wurden die statistischen Werte, die zur Darstellung des Unterschieds notwendig wurden.

Die Ergebnisse der Signifikanz-Prüfung der Differenz der entsprechenden Mittelwerte werden getrennt angegeben.

1.) Puls- und Blutdruckänderung nach Triflupromazin-Injektion

Änderung in % zum Normalwert, 15 Min. vor Hypoxiebeginn.

Puls	RR syst.	RR diast.
o,oo	- 16,7o	- 25,oo
o,oo	- 6,45	- 5,oo
4,35	- 15,86	- 15,8o
7,4o	- 11,7o	- 13,96
o,oo	- 2,61	- 4,16
3,23	- 4,oo	- 8,oo
o,oo	- 17,25	- 23,5o
o,oo	- 2,7o	- 1,38
- 1o,oo	- 2,86	o,oo
o,oo	- 6,8o	- 3,61
6,45	- 3,94	- 6,25
- 7,69	- 1o,4o	- 9,68
4,21	- 14,oo	- 21,2o
o,oo	- 9,52	- 13,3o
8,oo	- 12,5o	- 33,3o

N	= 15		
$\bar{x}$	= 1,o63	= - 9,154	= - 12,28
s^2	= 25,o4	= 29,52	= 1oo,2
s	= 5,oo4	= 5,433	= 1o,o1
Signifikanzberechnung:			
$s^2_{(\bar{x})}$	= 1,6693	= 1,968	= 6,68
t	= o,8226	= 6,526	= 4,751
n	= 14		
P	> o,o5	P < o,o5	P < o,o5

2.) Puls- und Blutdruckänderung nach Dimenhydrinat-Injektion

Änderung in % zum Normalwert; 15 Min. vor Hypoxiebeginn.

Puls	RR syst.	RR diast.
- 3,22	- 5,88	- 4,17
- 3,22	- 15,8o	- 8,oo
---	- 11,1o	9,5o
26,62	- 16,oo	- 15,6o
o,oo	- 21,9o	- 14,3o
11,11	- 4,44	- 18,3o
N = 5	= 6	= 6
$\bar{x}$ = 6,259	= -12,35	= - 8,48
s^2 = 167	= 49,424	= 1o4,7
s = 12,92	= 7,o3	= 1o,23
Signifikanzberechnung:		
$s^2_{(\bar{x})}$ = 33,4	= 8,237	= 17,45
t = 1,o83	= 4,3o3	= 2,o3
n = 4	= 5	= 5
P > o,o5	P < o,o5	P > o,o5

3.) Blutdruckwerte (Null-Gruppe)

Änderung in % zum relativen Vorwert, 3 Min. in Hypoxie

Systolischer Wert	Diastolischer Wert
26,4o	23,7o
5,99	7,44
12,oo	2,5o
1o,oo	25,oo
32,oo	12,8o
17,6o	15,oo
4o,1o	11,5o
52,1o	33,3o
31,8o	28,oo
5,28	9,1o
19,45	1o,oo
48,6o	25,oo
63,oo	22,4o
33,3o	28,oo
34,5o	14,3o
47,3o	23,o5
19,2o	24,7o
18,2o	3,22
21,7o	17,65
2o,2o	34,4o
17,7o	5,o4

N	= 21	= 21
$\bar{x}$	= 26,o2	= 17,91
s^2	= 329,49	= 218,24
$S_{(x)}$	= 546,42	= 376,1o
$S_{(x^2)}$	=2o8o9,9285	= 111oo,732o
s	= 18,15	= 14,77

4.) Blutdruckwerte (Null-Gruppe)

Änderung in % zum relativen Vorwert, 4 Min. in Hypoxie.

Syst. Wert	Diast. Wert
3,57	o,oo
5o,oo	111,oo
32,oo	17,95
14,53	16,66
37,2o	1o,77
45,4o	28,oo
15,8o	o,oo
58,3o	3o,oo
81,oo	45,oo
64,5o	6o,oo
41,8o	7,14
63,oo	33,3o
51,2o	o,oo
51,oo	28,5o
2o,8o	8,34
2o,oo	17,65
22,7o	9,7o
45,6o	35,3o
16,4o	26,1o
18,2o	9,24
7,31	- 4,85

N	= 21	= 21
$\bar{x}$	= 36,21	= 24,28
$S_{(x)}$	= 76o,31	= 5o9,8o
$S_{(x^2)}$	= 36622,251o	= 2635o,2453
s^2	= 454,6	= 698,5
s	= 21,32	= 26,43

5.) Blutdruckwerte (Null-Gruppe)

Änderung in % zum relativen Vorwert, nach Reiz (R) I,
6 Min. in Hypoxie.

Syst. Wert	Diast. Wert
- 17,85	- 59,oo
- 46,3o	- 61,oo
- 18,2o	- 2o,oo
- 1o,oo	- 14,7o
- 23,3o	- 29,4o
- 57,6o	- 63,6o
- 36,3o	- 45,42
- 21,o4	- 15,4o
- 22,4o	- 31,oo
- 26,oo	- 37,5o
- 8,86	- 35,oo
- 39,7o	- 61,3o
- 11,1o	- 16,66
- 6,45	- 2o,oo
- 25,oo	- 34,6o
- 26,6o	- 7o,oo
- 25,4o	- 39,1o
- 2o,6o	- 16,66
- 29,2o	- 5o,oo
- 6,8o	- 22,7o
- 33,3o	- 5o,oo

N	= 21	= 21
$\bar{x}$	= - 24,5	= - 37,77
$S_{(x)}$	= - 512,oo	= - 793,o4
$S_{(x^2)}$	= 15921,58	= 36473,87
s^2	= 171,8	= 326,19
s	= 13,11	= 18,o6

6.) Blutdruckwerte (Null-Gruppe)

Änderung in % zum relativen Vorwert, nach R II,
8 Min. in Hypoxie

Syst. Wert	Diast. Wert
- 51,8o	- 77,oo
- 13,8o	- 15,1o
- 22,3o	- 26,3o
- 5,o5	- 6,6o
- 8,76	- 5,7o
- 43,4o	- 43,8o
- 11,66	- 14,3o
- 21,8o	- 32,oo
- 15,66	- 25,8o
- 37,2o	- 26,64
- 3,44	- 16,66
- 15,4o	- 23,1o
- 25,7o	- 39,1o
- 1,33	- 7,7o
- 28,4o	- 7o,oo
- 49,1o	- 76,1o
- 37,5o	- 75,oo
- 3,91	- 12,5o
- 7,9o	- 18,75
- 1o,5o	- 41,7o

N	= 2o	
$\bar{x}$	= - 21,73	= - 32,6975
s^2	= 284,85	= 58o,7
s	= 16,88	= 24,1

7.) Blutdruckwerte (Null-Gruppe)

Änderung in % zum relativen Vorwert, nach R III,
11 Min. in Hypoxie

Syst. Wert	Diast. Wert
- 13,3o	- 14,3o
- 8,46	- 12,85
- 11,oo	- 33,3o
- 31,oo	- 23,4o
- 44,4o	- 52,7o
- 13,3o	- 13,8o
- 24,5o	- 26,1o
- 16,5o	- 39,4o
- 3,33	- 1o,oo
- 29,8o	- 56,2o
- 3,21	- 6,9o
- 39,2o	- 32,3o
- 48,6o	- 5o,oo
- 1o,7o	- 12,oo
- 18,3o	- 2o,oo
- 26,42	- 32,oo
- 36,oo	- 33,9o
- 18,2o	- 9,1o
- 41,6o	- 33,3o
- 14,9o	- 18,2o

N	= 20	
$\bar{x}$	= - 22,636	= - 26,4875
s^2	= 187,1	= 225,7
s	= 13,68	= 15,o2

8.) Blutdruckwerte (mit Triflupromazin)

Änderung in % zum relativen Vorwert, 3 Min. in Hypoxie.

Syst. Wert	Diast. Wert
7,7o	17,65
12,3o	2,o4
6,4o	5,26
23,2o	14,7o
22,8o	3,3o
2o,oo	11,4o
17,35	12,5o
8,17	6,43
4,91	4,o4
18,3o	12,7o
26,45	29,oo
6,66	17,65
26,oo	15,6o
21,6o	31,2o
12,5o	18,2o
3,o3	- 5,89
o,8o	- 1o,oo
12,8o	- 1,65
7,7o	- 7,7o
o,oo	- 8,5o
N = 2o	= 2o
$\bar{x}$ = 12,9335	= 8,3965
s^2 = 7o,18	= 138,8
s = 8,377	= 11,78

9.) Blutdruckwerte (mit Triflupromazin)

Änderung in % zum relativen Vorwert, 4 Min. in Hypoxie.

Syst. Wert	Diast. Wert
16,1o	117,oo
7,7o	11,77
26,8o	17,7o
22,8o	4,17
15,oo	- 4,96
24,oo	11,4o
17,35	9,37
3,18	- o,58
2,68	- 1,74
21,7o	13,5o
15,7o	8,o6
32,5o	1,o6
41,8o	7,14
17,6o	o,oo
5o,oo	5o,oo
3,o3	- 5,89
12,oo	- 8,oo
18,4o	- 6,o5
12,5o	- 9,1o
- 7,o5	- 21,o2

N	= 2o	= 2o
$\bar{x}$	= 17,6895	= 9,6915
s^2	= 181,2	= 841,4
s	= 13,46	= 29,o1

10.) Blutdruckwerte (mit Triflupromazin)

Änderung in % zum relativen Vorwert, nach R I,
6 Min. in Hypoxie.

Syst. Wert	Diast. Wert
- 6,66	- 1,54
- 6,9o	- 9,34
- o,64	- 6,71
- 1,38	- 4,oo
o,oo	o,oo
- 6,81	- 6,75
o,oo	- 6,25
o,oo	- 5,7o
- 1,32	- 4,12
2,22	3,57
2,17	1,17
1,19	1,4o
- 2,54	- 1,49
o,oo	o,oo
o,oo	o,oo
- 11,1o	- 8,85
- 8,1o	- 12,5o
- 1o,7o	- 13,7o
- 12,1o	- 13,o5
- 5,5o	- 1o,oo
N = 2o	= 2o
$\bar{x}$ = - 3,4o85	= - 4,8925
s^2 = 21,78	= 27,2
s = 4,668	= 5,214

11.) Blutdruckwerte (mit Triflupromazin)

Änderung in % zum relativen Vorwert, nach R II,
8 Min. in Hypoxie.

Syst. Wert	Diast. Wert
- 6,9o	- 5,26
- o,7o	o,oo
o,oo	- 3,48
- 3,oo	- 9,1o
- 1,6o	- o,85
1,17	- 5,9o
o,oo	- 2,3o
o,91	3,3o
- 4,63	- 2,oo
o,35	2,5o
- 2,54	- 3,22
o,37	o,oo
o,oo	o,oo
o.oo	- 12,5o
- 7,7o	- 12,5o
N = 15	= 15
$\bar{x}$ = - 1,618	= - 3,42
s^2 = 7,86	= 23,48
s = 2,8	= 4,846

12.) Blutdruckwerte (mit Triflupromazin)

Änderung in % zum relativen Vorwert, nach R III,
11 Min. in Hypoxie.

Syst. Wert	Diast. Wert
- 4,oo	- 2,44
- 3,84	- 5,88
o,oo	- 8,34
o,oo	- 3,o3
- 4,66	- 6,98
- 6,8o	- 9,1o
- 3,84	- 5,89
- 3,62	- 4,24
o,oo	o,oo
o,85	o,oo
- 2,22	- 3,45
o,oo	- 1,o5
- 1,5o	o,oo
- 1,1o	- 2,o7
1,82	- 3,33
N = 15	= 15
$\bar{x}$ = - 1,927	= - 3,72
s^2 = 4,519	= 8,882
s = 2,126	= 2,98

13.) Vergleichende Statistik der Blutdruckwerte

(Triflupromazin/Nullwerte)

a) 3 Min. in Hypoxie

	systol.	diastol.
$s^2_{(\bar{x},\bar{x}')}$	= 198,1	= 179,5
s_D	= 4,397	= 4,187
t	= 2,364	= 2,272
n	= 39	= 39
P	< o,o5	P < o,o5

b) 4 Min. in Hypoxie

	systol.	diastol.
$s^2_{(\bar{x},\bar{x}')}$	= 321,4	= 773,4
s_D	= 5,6o1	= 8,66
t	= 3,3o6	= 1,684
n	= 39	= 39
P	< o,o5	P > o,o5

c) nach R I; 6 Min. in Hypoxie

	systol.	diastol.
$s^2_{(\bar{x},\bar{x}')}$	= 97,24	= 18o,4
s_D	= 3,o81	= 3,334
t	= 6,845	= 9,861
n	= 39	= 39
P	< o,o5	P < o,o5

d) nach R II; 8 Min. in Hypoxie

	systol.	diastol.
$s^2_{(\bar{x},\bar{x}')}$	= 147,3	= 344,2
s_D	= 4,419	= 6,337
t	= 4,551	= 4,619
n	= 33	= 33
P	< o,o5	P < o,o5

e) nach R III; 11 Min. in Hypoxie

	systol.	diastol.
$s^2_{(\bar{x},\bar{x}')}$	= 112,8	= 133,6
s_D	= 3,627	= 3,948
t	= 5,7o8	= 5,768
n	= 33	= 33
P	< o,o5	P < o,o5

14.) Blutdruckwerte (mit Dimenhydrinat)

Änderung in % zum relativen Vorwert, 3 Min. in Hypoxie.

Syst. Wert	Diast. Wert
25,oo	15,4o
13,9o	- 3,84
2,78	- 4,76
21,2o	5,25
o,oo	o,oo
27,9o	1o,9o
N = 6	= 6
$\bar{x}$ = 15,13	= 3,825
s^2 = 136,o6	= 66,63o5
s = 11,67	= 8,16

15.) Blutdruckwerte (mit Dimenhydrinat)

Änderung in % zum relativen Vorwert, 4 Min. in Hypoxie.

Syst. Wert	Diast. Wert
33,3	0,00
25,0	- 7,70
22,2	- 4,76
- 21,2	- 39,40
- 56,6	- 64,70
26,7	0,77
N = 6	= 6
$\bar{x}$ = 4,9	= - 19,298
s^2 = 1289,71	= 717,55
s = 35,91	= 26,79

16.) Blutdruckwerte (mit Dimenhydrinat)

Änderung in % zum relativen Vorwert, nach R I,
6 Min. in Hypoxie.

Syst. Wert	Diast. Wert
- 11,1o	- 25,oo
- 27,2o	- 25,oo
- 12,2o	- 43,5o
- 38,5o	- 33,3o
- 8,86	- 6,9o

N	= 5	= 5
$\bar{x}$	= - 19,572	= - 26,74
s^2	= 164,331	= 18o,8875
s	= 12,82	= 13,45

17.) Blutdruckwerte (mit Dimenhydrinat)

Änderung in % zum relativen Vorwert, nach R II,
8 Min. in Hypoxie.

Syst. Wert	Diast. Wert
- 45,2	- 5o,o
- 13,3	- 3o,6
- 14,9	5,9
N = 3	= 3
$\bar{x}$ = - 24,466	= - 28,233
s^2 = 323,o4	= 8o5,47
s = 17,98	= 28,38

18.) Vergleichende Statistik der Blutdruckwerte

(Dimenhydrinat/Nullwerte)

a) 3 Min. in Hypoxie

	systol.	diastol.
$s^2_{(\bar{x},\bar{x}')}$	= 291,o	= 187,9
s_D	= 7,896	= 6,346
t	= 1,379	= 2,218
n	= 25	= 25
P	> o,o5	P < o,o5

b) 4 Min. in Hypoxie

	systol.	diastol.
$s^2_{(\bar{x},\bar{x}')}$	= 621,3	= 7o2,4
s_D	= 11,54	= 12,27
t	= 2,714	= 3,552
n	= 25	= 25
P	< o,o5	P < o,o5

c) Nach R I: 6 Min. in Hypoxie

	systol.	diastol.
$s^2_{(\bar{x},\bar{x}')}$	= 488,8	= 3o1,9
s_D	= 11,o	= 8,646
t	= o,4481	= 1,276
n	= 24	= 24
p	> o,o5	P > o,o5

d) Nach R II: 8 Min. in Hypoxie

	systol.	diastol.
$s^2_{(\bar{x},\bar{x}')}$	= 288,5	= 576,6
s_D	= 1o,5	= 14,86
t	= o,26	= o,3oo3
n	= 21	= 21
P	> o,o5	P > o,o5

19.) Pulswerte (Null-Gruppe)

Änderung in % zum relativen Vorwert

3 Min. in Hypoxie	4 Min. in Hypoxie
- 3,22	- 3,03
6,05	12,90
6,25	6,25
0,00	- 28,59
- 25,00	- 25,00
- 17,64	- 29,40
- 17,65	- 11,76
0,00	- 23,30
- 29,40	- 29,40
0,00	- 25,00
- 21,40	- 21,40
- 8,33	- 8,33
- 13,31	- 20,00
5,26	0,00
- 26,30	0,00
- 27,80	6,54
6,86	17,65
- 30,80	- 38,45
- 14,30	- 23,80
- 20,00	- 26,66
- 13,04	- 17,40
N = 21	= 21
$\bar{x}$ = -11,61	= -13,72
s^2 = 166,7	= 253,8
s = 12,9	= 15,93

20.) Pulswerte (Null-Gruppe)

Änderung in % zum relativen Vorwert

Nach R I 6 Min. in Hyp.	Nach R II 8 Min. in Hyp.	Nach R III 11 Min. in Hyp.
- 11,8o	- 3o,8o	- 32,6o
- 14,7o	- 25,oo	- 41,1o
- 8,33	- 14,3o	- 33,3o
- 29,4o	o,oo	- 27,22
- 65,8o	o,oo	- 36,4o
- 6o,oo	- 16,66	- 6,66
- 26,62	- 45,21	o,oo
- 45,oo	- 33,3o	- 36,82
- 5o,oo	- 12,5o	- 1o,oo
- 36,4o	- 15,oo	- 63,1o
- 27,23	- 9,1o	- 14,3o
- 45,8o	- 45,8o	- 28,6o
- 8o,5o	- 45,4o	- 41,7o
- 15,4o	- 82,5o	- 2o,oo
- 66,6o	- 73,6o	- 2o,oo
- 11,4o	o,oo	- 32,7o
- 13,32	- 54,6o	o,oo
- 25,oo	o,oo	- 6,66
- 12,5o	- 9,o9	- 4o,oo
- 22,74	- 42,1o	- 54,5o
- 31,6o		
N = 21	N = 2o	N = 2o
$\bar{x}$ = - 33,34	=- 27,748	=- 27,133
s^2 = 495,12	= 651,2	= 312,25
s = 22,25	= 25,52	= 17,675

21.) Pulswerte (mit Triflupromazin)

Änderung in % zum relativen Vorwert

3 Min. in Hypoxie	4 Min. in Hypoxie
0,000	- 3,33
18,200	0,00
12,000	31,80
7,400	32,00
23,100	- 9,40
- 9,375	- 3,70
10,000	34,60
- 6,250	23,35
15,400	0,00
- 21,900	15,40
- 2,700	- 21,90
- 2,860	- 5,40
45,800	- 2,86
26,900	62,50
0,000	34,60
32,200	3,22
- 2,120	25,00
0,000	0,00
- 16,660	9,52
- 26,620	- 26,62
N = 20	= 20
$\bar{x}$ = 5,1257	= 9,939
s^2 = 334	= 484,5
s = 18,27	= 22,02

22.) Pulswerte (mit Triflupromazin)

Änderung in % zum relativen Vorwert

Nach R I 6 Min. in Hyp.	nach R II 8 Min. in Hyp.	nach R III 11 Min in Hyp.
0,00	3,33	0,00
0,00	0,00	0,00
6,90	5,26	4,00
0,00	0,00	- 4,545
0,00	0,00	2,78
3,845	- 3,03	2,94
- 2,70	0,00	3,23
- 3,125	- 2,70	0,00
13,33	0,00	- 2,50
0,00	0,00	- 3,225
0,00	- 3,22	0,00
2,94	- 3,03	- 3,03
0,00	4,76	0,00
0,00	0,00	0,00
0,00	- 0,525	0,00
0,00		
1,05		
0,00		
- 8,33		
- 6,06		
N = 20	N = 15	N = 15
$\bar{x}$ = 0,3925	= - 0,2586	= - 0,024
s^2 = 10,21	= 6,907	= 0,00864
s = 3,195	= 2,628	= 0,0929

23.) Vergleichende Statistik der Pulswerte

(Triflupromazin / Nullwerte)

a) 3 Min. in Hypoxie

$s^2_{(\bar{x},\bar{x}')} = 249,45$

$s_D = 4,935$

$t = 3,392$

$n = 39$

$P < o,o5$

b) 4 Min. in Hypoxie

$s^2_{(\bar{x},\bar{x}')} = 366,3$

$s_D = o,598$

$t = 39,56$

$n = 39$

$P < o,o5$

c) Nach R I; 6 Min. in Hypoxie

$s^2_{(\bar{x},\bar{x}')}$ = 26o,o

s_D = 5,o37

t = 6,696

n = 39

P < o,o5

d) Nach R II; 8 Min. in Hypoxie

$s^2_{(\bar{x},\bar{x}')}$ = 377,8

s_D = 6,639

t = 4,141

n = 33

P < o,o5

e) Nach R III; 11 Min. in Hypoxie

$s^2_{(\bar{x},\bar{x}')}$ = 182,4

s_D = 4,613

t = 11,67

n = 33

P < o,o5

24.) Pulswerte (mit Dimenhydrinat)

Änderung in % zum relativen Vorwert

3 Min. in Hypoxie	4 Min in Hypoxie
- 11,78	- 16,14
2,7o	- 12,9o
- 15,79	25,oo
o,oo	- 5,87
o,oo	8,1o
3o,oo	- 5,26
N = 6	N = 6
$\bar{x}$ = o,856	$\bar{x}$ = - 1,173
s^2 = 258,399	s^2 = 234,263
s = 16,o75	s = 15,31

25.) Pulswerte (mit Dimenhydrinat)

Änderung in % zum relativen Vorwert

Nach R I 6 Min. in Hypoxie	Nach R II 8 Min. in Hypoxie
- 25,9o	- 36,oo
- 36,oo	- 31,21
- 43,7o	22,2o
- 1o,oo	
33,3o	
N = 5	N = 3
$\bar{x}$ = - 16,46	= - 15,o33
s^2 = 932,69	= 1o43,8
s = 3o,54	= 32,31

26.) Vergleichende Statistik der Pulswerte

(Dimenhydrinat/Nullwerte)

a) 3 Min. in Hypoxie

$s^2_{(\bar{x},\bar{x}')} = 90,54$

$s_D = 4,354$

$t = 2,863$

$n = 25$

$p < o,o5$

b) 4 Min. in Hypoxie

$s^2_{(\bar{x},\bar{x}')} = 27,41$

$s_D = 2,396$

$t = 5,237$

$n = 25$

$p < o,o5$

c) Nach R I: 6 Min. in Hypoxie

$s^2_{(\bar{x},\bar{x}')} = 239,8$

$s_D = 7,53$

$t = 2,242$

$n = 24$

$P < o,o5$

d) Nach R II: 8 Min. in Hypoxie

$s^2_{(\bar{x},\bar{x}')} = 335,1$

$s_D = 28,46$

$t = o,4468$

$n = 21$

$P > o,o5$

27.) HMV-Messung (Null-Gruppe)

Versuch-Nr.	Körper-Gewicht in kg	HMV bei 26,3 - 21,5 Vol% O_2 (5 Min. vor Hypoxiebeg.) Liter/Min.	HMV bei 7,5 - 6,2 Vol% O_2 (9 Min. in Hypoxie) Liter/Min.	Änderung in %
1oo2-o23/1	18	1,97	1,63	- 13,71
1oo3-o24/1	25	2,86	2,37	- 17,13
1oo3-o24/2	25	3,oo	1,2o	- 6o,o1
993-o26/1	3o	3,32	2,5o	- 24,7o
994-o27/1	29	3,27	2,o1	- 38,54
998-o28/1	2o	2,13	1,82	- 14,55
997-o29/1	22	2,58	2,31	- 1o,71
999-o3o/1	23	2,1o	1,52	- 27,62
999-o3o/2	23	1,97	1,56	- 22,84
1o11-o32/1	14	1,52	1,o2	- 32,9o

$N = 1o$

$S_{(x)} = - 262,71$

$\bar{x} = - 26,271$

$s^2 = 218,92$

$s = 14,8$

28.) HMV-Messung (1/min.) mit Triflupromazin

Nr.	K.-Gew. kg	mg/kg Tfp.	5 Min. vor Hypoxiebeg. 26,3-21,5 Vol% O_2	9 Min. in Hypoxie 7,5-6,2 Vol% O_2	Änderung in %
779-6/1	33	1,o	2,32	2,82	+ 21,55
778-7/2	35	o,1	3,57	3,64	+ 1,96
778-7/1	35	o,1	2,46	4,51	+ 83,35
779-8/1	33	o,1	2,83	3,7o	+ 3o,74
779-8/2	33	o,1	2,42	3,33	+ 37,6o
782-13/1	3o	o,1	2,43	3,38	+ 39,o9
782-13/2	3o	o,1	2,66	3,35	+ 25,94
783-17/2	25	o,1	2,76	4,52	+ 63,77
783-18/1	24,5	o,1	2,96	4,oo	+ 35,13
783-18/2	24,5	o,1	2,79	3,91	+ 4o,14

N = 1O

$S_{(x)}$ = 379,27

$\bar{x}$ = 37,927

s^2 = 5oo,12

s = 22,36

29.) HMV-Messung (l/Min.)

Ohne Trifluopromazin

Nr.	HMV	Min. nach Hypoxie-Ende
1oo3-o24/1	3,17	o,5
993-o26/1	3,5	12

Null-Gruppe

778- 7/2	2,6	9
778- 7/1	3,57	11
779- 8/1	2,42	8
779- 8/2	2,21	9
782-13/1	2,66	9
782-13/2	3,28	12
783-17/2	3,12	11
783-18/2	2,66	15

3o.) Vergleichende Statistik der Herzminutenvolumen-Messungen (Triflupromazin/Nullwerte)

$s^2_{(\bar{x},\bar{x}')} = 14o,7$

$s_D = 1,677$

$t = 38,27$

$n = 18$

$P < o,o5$

D. Diskussion

Unsere methodische Anordnung der Untersuchungen ging davon aus, grundsätzlich alle Kollektive gleichen Bedingungen zu unterwerfen, um auf diese Weise die uns bekannten Eigenwirkungen durch Thiopental (DRINGS), Succinyl-bis-cholinchlorid (PURPURA und GRUNDFEST) und Stickoxydul (WESTHUES) auf das Herz und den Kreislauf der Versuchstiere sowie die Belastungen durch die operativen Eingriffe (Splenektomie und Katheter) im Vergleich zu eliminieren.

Die Splenektomie war in unserer Versuchsanordnung notwendig, da die Milz beim Hund ein Speicherorgan darstellt, das in der Lage ist, bei Bedarf dem Kreislauf Volumen bereitzustellen. Eine Blutdruckkontrolle wäre ohne Milzextirpation für diese Versuchsanordnung wenig sinnvoll gewesen. Dennoch sind Anzeichen einer geringgradigen Depotentleerung auch bei splenektomierten Hunden bekannt, und zwar aus Leber und Splanchnikusgebiet (WESTHUES).

Die immer zu Beginn einer Narkose ablaufenden Umstellungsvorgänge im narkotisierten Organismus ließen es uns ratsam erscheinen, eine Anpassungszeit von etwa zehn Minuten bis zum Beginn der Messungen abzuwarten.

Eine Verwendung von Katzen als Versuchstiere (LOENNECKEN; ZIPF) kam wegen der Sonderstellung der Narkose bei Katzen nicht in Frage. Man hätte es hier mit einem sehr wehrhaften und bei Widersetzlichkeit schwer zu bändigenden Tier zu tun gehabt, das wesentlich leichter in Erregung geraten wäre und sich somit der Gefahr des Schocks und der Selbstverletzung ausgesetzt hätte (WESTHUES). Bei längeren Narkosen tritt bei Katzen eine erhebliche Unterkühlung auf und hätte eine besondere Warmhaltevorrichtung erforderlich gemacht.

Auch veranlaßten uns mehrere Literaturangaben über Versuche an Hunden (ARDASHNIKOVA; GLICK; GREENFIELD; LANCASTER; MEESMANN; MURRAY; NAGY; PIIPER; SLOAN; VINOKUROV) bei unseren Testen auf diese Tiere zurückzugreifen, zumal Hunde leicht zu narkotisieren sind und einen geduldigen Charakter besitzen.

Der von uns verwandte Elektro-Katheter hatte den Vorteil, sterilisierbar, leicht anbringbar und unter Umständen über mehrere Tage verwendbar zu sein. Seine Implantation erforderte vorsichtigste Präparation. Nervengewebe ist gegen Druck sehr empfindlich: wenige Sekunden genügen, um die Leitung zu unterbrechen (HAMPERL).
Bezüglich der elektrischen Reizgrößen stützten wir uns auf Angaben von LOENNECKEN. Die Schwierigkeit bestand darin, eine Reizstromstärke zu verwenden, die zuverlässig eine Stimulierung des N. vagus herbeiführte ohne zu einer Blockierung des Nerven und des Herzreizleitungssystems zu führen (KOLDER; PAINTAL).
Nach KOLDER besteht auch eine Reflexabhängigkeit von der Impulsfrequenz bei Vagusreizungen. Wir lagen mit 4o Hz bei unseren Reizungen nach KOLDER im Maximum der Wirksamkeit, allerdings bei verkürzter Reizdauer (4o sec.) und erhöhter Reizintensität (16 mA). Nach ERDMANN und MERCKER erschöpft sich die Bildung von Überträgerstoffen im vegetativen System bei höheren Reizimpuls-Frequenzen. Die Autoren hatten bei zehn Impulsen/sec maximale Effekte beobachtet; sie lagen damit im Bereich der Erregungsfrequenzen der vegetativen Fasern bei natürlicher Innervation (PAINTAL).

Während unserer Versuche ließen wir die Tiere mit Succinylbis-cholinchlorid relaxiert beatmen, um eine kompensatorische Hyperventilation unter der Hypoxie zu vermeiden. Eine Atemsteigerung hätte den Abfall des alveolären O_2-Gehaltes nach einigen Minuten abgebremst (OPITZ).

MURRAY fand bei anästhesierten Hunden keinen Unterschied zwischen den Ergebnissen bei relaxierten, beatmeten und

nicht relaxierten Hunden; bei beiden Gruppen kam es zu einem Anstieg des Herzminutenvolumens und des mittleren arteriellen Blutdruckes in einer signifikanten Korrelation zum Abfall in der arteriellen O_2-Sättigung.
Wegen der vorzugsweisen Verwendung von Intubationsnarkosen mit passiver Atmung beim Menschen hielten wir es für angebracht, ebenfalls diese Form der Narkose zu wählen.

Nach der i.v. Injektion von Triflupromazin (o,1 mg/kg KG) fanden wir einen kurzzeitigen und geringgradigen Blutdruckabfall mit einem entsprechend geringen Pulsanstieg. Innerhalb von 6o - 9o sec kam es sowohl bei der Pulsrate als auch beim Blutdruck zu einer Rückkehr zu den vor der Injektion gemessenen Werten. Diese Befunde stimmen im Wesentlichen mit den Angaben anderer Autoren überein.
Nach BROICHER gilt die extrem geringe peripher-adrenolytische Wirkung als kennzeichnend für Triflupromazin. Hieraus ergibt sich die geringe Beeinflussung des Kreislaufs, d.h. des Blutdrucks und der Pulsfrequenz.
Untersuchungen von LUTZ haben gezeigt, daß eine nachteilige Wirkung auf Atmung und Kreislauf nicht besteht. Die alleinige Verabreichung von Triflupromazin (Dosis: 1o mg) hat in keinem Fall zu einer deutlichen Herabsetzung des Blutdrucks geführt; Veränderungen der Pulsfrequenz waren ebenso nicht feststellbar.
ZEEDICK fand keine signifikante Änderung des Blutdrucks bei Prämedikation von o,2 - o,3 mg/kg Triflupromazin. Eine Sedierung und Tranquillierung wurde schon in Dosen erreicht, die den Kreislauf nicht tangierten.
FISCHER stellte bei der Prüfung von Triflupromazin eine wesentliche Verstärkung der therapeutischen Eigenschaften bei gleichzeitiger Verminderung der Toxizität fest. Die Wirkung auf Pulsfrequenz und Blutdruck war "unbedeutend" und nur bei stark überhöhter Dosierung oder zu schneller i.v. Injektion als orthostatische Blutdrucksenkung ausgeprägt.
Nach DAU ist bei i.v. Anwendung besonders darauf zu achten, daß Triflupromazin langsam gespritzt wird. In einigen Fällen,

in denen die Injektion zu schnell vorgenommen wurde, kam es bei den Patienten zu präkollaptischen Erscheinungen.
In Veröffentlichungen von STENGELE (1o mg i.v. etwa 5 - 2o Min. vor Eingriff), DAVIES und STONE wurden immer wieder die Kurzzeitigkeit und die Geringgradigkeit der Puls- und Blutdruckänderung unmittelbar nach der i.v. Injektion von Triflupromazin herausgestellt.
Bei Untersuchungen von SHEINER kam es nach Triflupromazin-Infusion (2o mg/l - 5%ige Glukose) in 62 % der Fälle zu einem leichten Blutdruckabfall, der nie eine ernsthafte Komplikation darstellte.
STEINHOFF beobachtete 2 Stunden nach Injektion von 2o mg Triflupromazin (allerdings mit einem ml Dilaudid-Atropin "schwach") eine durchschnittliche Blutdrucksenkung von 2o mm Hg, bezogen auf den Blutdruck des Vortages.
FINNERTY konnte keine direkte Relation der erfolgten Triflupromazin-Wirkungen zur verabfolgten Dosis (o,3 - 3,o mg/kg KG intravenös) feststellen.
Dagegen fand PIALA bei anästhesierten und nicht anästhesierten Hunden sofort nach jeder Triflupromazin-Injektion einen vorübergehenden Blutdruckabfall, der direkt zunahm mit ansteigender Dosierung (o,3 - 16,o mg/kg). Dieser Blutdruckabfall wurde von einer Tachykardie begleitet, die besonders bei den nicht anästhesierten Tieren ausgeprägt war.
Um unerwünschte Wirkungen höherer Dosierungen wie vasovegetative Irritationen und Parkinsonismus (FLEGEL) zu vermeiden, wählten wir die vom Hersteller angegebene, durchschnittliche Dosierung von o,1 mg/kg Körpergewicht. Eine Untersuchung über die Wirkungsabhängigkeit von der Höhe der Dosierung führten wir nicht durch. Allerdings weist PIALA darauf hin, daß mit der Dosierung eine zunehmende Verhinderung des Bradykardie-Reflexes als Antwort auf Epinephrin bei anästhesierten Hunden nachgewiesen werden konnte.

Auch bei der i.v. Injektion von Dimenhydrinat (2 mg/kg Körpergewicht) kam es zu einem Blutdruckabfall und zu einem Pulsfrequenz-Anstieg, die jedoch ausgeprägter als bei der Triflupromazin-Gruppe waren. Es kam auch hier zu einem

schnellen Rückgang der Änderungen innerhalb von 9o sec.
STAIB et al. fanden insgesamt nach i.v. Applikationen von Dimenhydrinat in einer Dosierung von 65 mg keine Änderung des Kreislaufs bei gesunden, jugendlichen Versuchs-Personen, die einer statistischen Prüfung standgehalten hätte. Selbst eine geringe Verminderung des Herzminutenvolumens führte nicht zu einer Verschlechterung der Herz-Ökonomie, wie das Gleichbleiben des Schlagvolumens gezeigt hatte.
DRINGS konnte nach i.v. Injektion von Dimenhydrinat trotz erheblicher Sedierungs-Effekte keine deutliche Wirkung auf den Kreislauf nachweisen. —

MENGES fand bei der statistischen Sichtung von Ergebnissen (6 Autoren mit 382 Fällen) eine mittlere statistische Erfolgsquote von 88 % bezüglich der therapeutischen und prophylaktischen Anwendung von Dimenhydrinat.
An unserem Anästhesie-Zentrum wird Dimenhydrinat seit Jahren durchaus mit Erfolg als Sedativum und Anti-Emetikum in der Prämedikation angewandt (OEHMIG).

Unter den Sauerstoff-Mangel-Tests wollten wir erproben, inwieweit Triflupromazin einen Kreislaufschutz bei Vagusreizungen gewährt. Dimenhydrinat-Versuche liefen in einer kleinen Serie mit, da Dimenhydrinat an unserer Klinik bereits in der Routine-Prämedikation eingeführt war. Ein Vergleich der beiden Substanzen sollte ursprünglich nicht durchgeführt werden. Der Vergleich ergab sich erst retrospektiv.

SLOAN erbrachte bei seinen O_2-Mangel-Versuchen den Beweis, daß eine Hypoxie eine Voraussetzung für ein Kreislaufversagen durch Vagus-Hemmung darstellt, da durch die Hypoxie ein überschießendes vago-vagales Reflexgeschehen erst möglich wird. SLOAN betont, daß wiederholt herausgestellt worden ist, daß ein dauernder Herzstillstand unter "normalen Bedingungen" (bei ausreichender O_2-Versorgung) beim Tier unter Vagus-Reizungen kaum eintritt. Auch bei seinen eigenen Reiz-Versuchen trat unter adäquater O_2-Versorgung kein bleibender Herzstillstand auf. Dieses Phänomen kann nur unter bemerkenswerten, unphysiologischen Bedingungen eintreten, die die Fähig-

keit des Herzens, sich von einer Hemmung zu erholen, vermindern oder den zugehörigen kardialen Vagusbereich für einen Stimulus sensibilisieren.
Auch VINOKUROV fand, daß bei Hunden unter strenger Hypoxie und Asphyxie das Herz anfälliger für den hemmenden nervalen Einfluß wurde.

SLOAN beobachtete, als die Hypoxie zunahm, einen progressiven Anstieg des Blutdrucks und des Pulses bis ein kritischer Punkt erreicht wurde. Dann setzte eine ständige Verschlechterung der Kreislaufverhältnisse mit einem rapiden Blutdruckabfall und einer zunehmenden Verlangsamung des Pulses ein.

In den ersten Stadien eines jeden Hypoxie-Experiments bewirkte die elektrische Reizung des unverletzten Nervus vagus am Lungenhilus eine mäßige Zunahme der Bradykardie und des Blutdruckabfalls verglichen mit den Werten während der Reizung unter normalen Sauerstoffverhältnissen (SLOAN).
Wenn die Hypoxie ernst wurde (unter 13,8 % O_2 nach 6o - 7o Minuten Dauer), folgte der elektrischen Reizung oft eine fortschreitende Verlangsamung des Pulses und ein rascher Abfall des Blutdrucks, so daß der Kollaps des Hundes bevorstand (SLOAN).

Bei unseren Null-Vergleichs-Tieren (ohne Prämedikation) kam es zunächst auch zu einem Blutdruckanstieg, bei zunehmender Hypoxie jedoch zu einem beginnenden Abfall des Blutdrucks, der dann jedesmal durch die elektrischen Vagus-Reizungen verstärkt wurde. Überraschenderweise blieb der absolute Wert des Blutdruckabfalls durch Reizung des Vagus bei unseren Versuchen merklich konstant (syst./diast. Mittelwerte nach Reiz I: - 24,5 / - 37,77; nach Reiz II: - 21,73 / - 32,69; nach Reiz III: - 22,64 / - 26,49).

Nach WEZLER sinkt der diastolische Blutdruck mit zunehmender Hypoxämie gesetzmäßig, wenn auch individuell verschieden stark. Die Amplitude nimmt entsprechend zu, wesentlich erst unter 10 % O_2.

Darüberhinaus fanden sich bei SLOAN nach Abschluß eines jeden Stimulus in Hypoxie Veränderungen im Rhythmusbild des Herzens mit zeitweiligen Vorhofs- und Kammerasystolen.
Diese Beobachtung konnten wir nicht machen. Nun machte SLOAN in seiner Veröffentlichung keine Angaben über die physikalischen Größen seiner elektrischen Reize, so daß wir nur unter Vorbehalt vergleichen können.

Auffallende Depressionen kardialer Aktivität waren jedoch nur in den Endphasen der Hypoxie (1o - 7,6 Vol% O_2, nicht vor 6O Min. Hypoxie) bei den SLOAN'schen Versuchen nachweisbar. Es kam dann innerhalb von 2 - 3 Minuten zu einem Sistieren der Herzaktionen. Bis zu diesem Zeitpunkt waren 6o - 11o Minuten einer Sauerstoff-Reduzierung vorhergegangen.

Berücksichtigt man den langen Zeitwert bei den SLOAN'schen Versuchen (6o - 11o Min.), so hat der Autor unseren O_2-Wert von 7,5 Vol% O_2 erst nach wesentlich längerer Zeit erreicht und stellte damit eine stärkere Schädigung dar. Es kann hier eine Schädigung des Myokards und eine Blockierung des Reizleitungssystems nicht ausgeschlossen werden.

Nach WEZLER findet sich bei 8 % O_2 im Atemgemisch die kritische Schwelle des O_2-Mangels (bei 3o° C und 5o % rel. Feuchtigkeit). Wir mußten also bei unserer Methode unter diese Schwelle kommen, durften aber nicht unter 5 % O_2 gehen. Unter dieser O_2-Konzentration kommt es zu einer nachlassenden Leitfähigkeit des N.vagus. Bei totalem O_2-Entzug kommt es beim Menschen nach 4 Minuten zu einer Lähmung des Vagus-Zentrums (OPITZ, SCHNEIDER).

Ein Unterschreiten einer bestimmten O_2-Konzentration (Luftdruckreduzierung auf 5 - 1o mm Hg) macht das Herz darüberhinaus unempfindlich für mechanische oder elektrische Reize (RYBITSKA: Messungen am Froschherzen).

Ebenso kann bei zu tiefer Narkose ein Blutdruckanstieg nach eintretender Hypoxie beim Hunden fehlen (OPITZ).
Auf der anderen Seite kommt es durch zunehmende Hypoxie zu

einem Absinken oder gar kritischen Stürzen des systolischen und diastolischen Meßwertes. Hierbei sind allerdings auch unmittelbare Wirkungen des Sauerstoffmangels auf die peripheren Blutgefäße zu berücksichtigen (OPITZ).

Wir sahen auch den Abfall des Herzminutenvolumens mit einem Rückgang der Pulsfrequenz unter dem O_2-Mangel und vermuten doch, daß auch eine kardio-myogene Insuffizienz eine Rolle spielt. Eine hypoxämische Herzinsuffizienz ist schon bei einer arteriellen O_2-Sättigung von 5o % bekannt (ALELLA).

Versuche, die LOENNECKEN an spontan atmenden Katzen in flacher Äther-Narkose bei 7,5 Vol% O_2 durchführte, brachten nach Vagus-Impulsen innerhalb von 3 Minuten einen Herzstillstand. Das Umschalten auf loo % O_2 und passive Beatmung führten nach 2,5 Minuten zur Erholung. Da unsere Tiere maschinell beatmet wurden, konnte es bei unserer Versuchsanordnung derart nicht zu einem Herzstillstand kommen.
LOENNECKEN fand nun nach der prophylaktischen Gabe von 2 mg/kg Dimenhydrinat bei Katzen, die er einem O_2-Mangel-Test unterwarf, daß durch das Medikament "jegliche Störungen im Kreislauf ausblieben", die in Kontroll-Versuchen aufgetreten waren. Ohne toxische Nebenwirkungen konnte ein reflexstabiler Kreislauf unter der Narkose für die Dauer von 6o Minuten durch eine Injektion von Dimenhydrinat prophylaktisch erreicht werden.

Wir konnten dagegen den von LOENNECKEN angegebenen Schutz durch Dimenhydrinat bei unseren Hunden nicht feststellen. Nach Hypoxiebeginn kam es zu einem geringen Puls- und Blutdruckanstieg; mit fortschreitender Hypoxie und nach Vagus-Reizungen trat ein deutlicher Rückgang der Pulsfrequenz und ein ausgeprägter Abfall des Blutdrucks auf. Als Ursache dieser Diskrepanz nehmen wir eine stärkere artspezifische Wirkung des Dimenhydrinats bei Katzen an.

Nach OPITZ hätten wir den vorübergehenden Anstieg der Pulszahl als Symptom einer zentralen Acceleratoren-Reizung durch

die Hypoxie anzusehen, die nachfolgende Bradykardie als Folge einer zentralen Vagus-Reizung.

Einen Kreislauf-Schutz konnte LOENNECKEN auch nach Gaben von 3o - 4o mg/kg Procainamid feststellen. Nach Gabe von 5 mg/kg Novovain i.v. wurde ein Sauerstoffmangel-Test lediglich mit einer systolischen Blutdrucksenkung von 1o mm Hg beantwortet.

Die zusätzliche Beeinträchtigung des Herzreizleitungssystems im Sinne einer Hemmung durch Novocain- bzw. Procainamid-Injektion kann unter Umständen zu einem Herzblock oder zu einem Herzstillstand führen. Wenn wir annehmen, daß bei zunehmendem älteren Patientengut vermehrt Reizleitungsstörungen zu erwarten sind, so dürfte diese Prophylaxe zu stark mit einem zusätzlichen Risiko-Faktor belastet sein.
Auch LOENNECKEN betont, daß aus der Art der dämpfenden Wirkung von Novocain und Procainamid auf das Herzreizleitungssystem hervorgeht, daß sich diese Mittel bei bestehenden organischen Reizleitungsstörungen auch ungünstig auswirken können. Die Indikation müßte sich in diesem Falle streng nach dem EKG-Befund richten (LOENNECKEN).

Nach RUDAT entspricht Dymenhydrinat den Forderungen, die an ein Mittel gestellt werden sollten, das zur Prämedikation geeignet sei, indem es vor allem vagolytische Eigenschaften hat und eine milde Sedativ-Wirkung auf das Großhirn ausübt.

LARSONNEUR fiel nach Gabe von 2oo mg Dimenhydrinat und o,25 mg Atropin sulf. i.m. auf, daß auch nach Narkose- und Operationsbeginn keine überschießenden Kreislaufregulationen erfolgten, sondern daß eine Stabilisierung eingetreten war. Inwieweit dies auf eine Atropin-Wirkung zurückzuführen war, möchten wir hier offenlassen.

DE BURGH fand eine teilweise Schutzwirkung durch o,2 - o,4 mg/kg Atropin vor einer durch hypoxämisches Blut ausgelösten Bradykardie beim Hund.

LARSONNEUR stellte bei der Wirkungsweise einiger untersuchter Anti-Histamine auf das autonome Nervensystem fest, daß

Dimenhydrinat hinter einem Phenothiazin (Promethazin) einzuordnen sei.

Einen deutlichen Kreislaufschutz gegen vagale Reflexe unter Hypoxie-Bedingungen konnten wir nach der prophylaktischen Gabe des von uns untersuchten Phenothiazins, Triflupromazin (o,1 mg/kg KG), bei narkotisierten und relaxierten Hunden nachweisen.
Nach Absinken des O_2-Gehaltes im Einatmungsgemisch kam es zunächst zu einem leichten Anstieg der Pulsrate und des Blutdrucks; unter zunehmender Hypoxie kehrten Pulsfrequenz und Blutdruck in die Nähe der Ausgangswerte zurück; selbst nach elektrischen Vagus-Reizungen zeigte sich kein bemerkenswerter Abfall der Pulsfrequenz oder des Blutdrucks.

Ergebnisse von SCHOSTOCK, der 1o - 2o mg/kg Megaphen bei Asphyxie-Studien appliziert hatte, lassen sich wegen der dort erreichten Hyperkapnie nicht mit unseren Ergebnissen vergleichen. Aber auch seine Untersuchungen demonstrieren eine Zunahme der Pulsfrequenz zu Beginn, bei weiterer O_2-Abnahme jedoch eine Bradykardie; allerdings überlebten die pharmakologisch vorbereiteten Tiere die Asphyxie-Folgen nicht.

Unsere Herzminutenvolumen-Messungen nach Triflupromazin-Gabe erbrachten ebenfalls den Nachweis eines erfolgten Kreislaufschutzes. Als Ausdruck des erreichten Schutzes fand sich eine deutliche Erhöhung des Herzminutenvolumens. Betrachtet man die Ergebnisse von Puls und Blutdruck, so handelt es sich offenbar um eine echte Schlagvolumen-Steigerung.

Im Vergleich dazu fiel bei den Null-Vergleichs-Tieren das Herzminutenvolumen signifikant ab.
Dieses Ergebnis widerspricht den Angaben von LANCASTER, der einen ansteigenden Herzminutenvolumen-Wert bei 8 % O_2 (1,82 Lit./Min.) und bei 5 % O_2 (2,78 Lit./Min.) bei anästhesierten, aber spontan atmenden Hunden angibt.
Im Gegensatz zur klassischen Ansicht, eine Hypoxie müsse das

Herzminutenvolumen erhöhen, fand GLICK keine Änderung bei 8 % O_2 in der Einatmungsluft. Die Pulsfrequenz stieg jedoch signifikant an. Bei seinen Vergleichs-Tieren, die in Herznähe denerviert waren, ergab sich ein kleiner Anstieg des Herzminutenvolumens und der Pulsfrequenz während der späten Hypoxie-Phase.

Acht Stunden nach der Narkose zeigte eines der mit Dimenhydrinat behandelten Tiere in auffälliger Weise eine starke Störung der Koordination der Motorik ohne Zeichen einer Somnolenz. Gleichfalls fiel ein Tier aus der Triflupromazin-Gruppe durch starke Somnolenz bei intakter Motorik auf; dieses Tier schien im Stehen zu schlafen.
Dieser durch Triflupromazin hervorgerufene Effekt könnte durchaus im Sinne der postoperativen ärztlichen Bemühungen liegen.

Eine ähnliche Beobachtung machte LARSONNEUR. Selbst nach 2oo mg Dimenhydrinat war die Schläfrigkeit nicht so deutlich wie nach 5o mg Promethazin.

Nach STONE war jedoch die Dauer der Erholungszeit nach Narkosen durch Triflupromazin-Gaben nicht länger als gewöhnlich.

Im Vergleich zu anderen Phenothiazinen führte Triflupromazin zu einer geringeren Somnolenz, aber zu einer besseren Tranquillierung (BAUMEISTER).

LOENNECKEN und RESSEL fanden nach Dimenhydrinat-Gaben nur einen verlängerten Nachschlaf, wobei die Patienten jedoch ansprechbar waren.

Wir sind uns der Schwierigkeiten einer Deutung der Ergebnisse hinsichtlich des nachgeahmten Reflexgeschehens bewußt. Allein die Frage nach der Stimulation afferenter und efferenter Bahnen, die mehreren ineinandergreifenden Regelmechanismen angehören, ist durchaus offen. So zeigen Untersuchungen, daß z.B. eine Stimulierung vom Nervus vagus versorgter Carotis-Chemorezeptoren durch hypoxämisches Blut zunächst eine reflektorische Bradykardie verursacht und daß dieser Effekt teilweise oder ganz überdeckt werden kann von einer sekundären

Tachykardie, ausgelöst durch Lungenrezeptoren (DALY and SCOTT, 1958, 1959).

BROCKLEHURST und LAHIRI berichten von dem Auftreten von Bradykinin im Blut anaphylaktischer Tiere. Über die Gleichwertigkeit chemischer Substanzen mit nervalen Erregungsvorgängen in einem Organismus besteht kein Zweifel.

Inwieweit wir auch eine direkte Stimulierung efferenter Vagusfasern durchführten, läßt sich nicht abschätzen. Der Erfolg nach prophylaktischen Gaben von Triflupromazin läßt einmal vermuten, daß die Wirkung, da die Blockade von mehreren kompetenten Autoren (GEBHARDT; HAUSCHILD) an zentralen Synapsen angenommen wird, an eben dieser Stelle ansetzte. Zum anderen müßte aber auch eine blockierende oder dämpfende Wirkung auf periphere Synapsen efferenter Bahnen bzw. der entsprechenden Neurone durch das Pharmakon angenommen werden.

Neben der oben geschilderten zentralen Wirksamkeit bleibt die Frage nach der Diffusion eines Pharmakons zu den Nervengeflechten und Ganglienkomplexen in der Peripherie (ZIPF, MISTERECK), z.B. den supracardialen Ganglien offen. Eine Klärung über den wirklichen Angriffspunkt war bei unserer Versuchsanordnung nicht zu erwarten, kam es uns doch nur auf den Nachweis einer Antireflex-Wirkung an. Wir mußten deshalb von der engbegrenzten Frage ausgehen, wie weit prophylaktisch gegebenes Triflupromazin (oder Dimenhydrinat) in der Lage ist, einen kreislaufschädigenden Einfluß durch Hypoxie und dabei auftretende Vagusreizungen zu verhindern.

Wie weit man diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen kann, müßte durch entsprechend geänderte Versuchsanordnungen festgestellt werden.
Bekannt ist, daß bei höheren Säugern eine Abnahme der cerebralen Hemisphärenfunktion die Art der Adaptationsantwort auf eine akute Hypoxie verändert. Bei natürlichem wie auch bei künstlichem Schlaf findet sich beim Menschen eine nachlassende Empfindlichkeit der Herzaktivität (und auch der

Atmung) gegenüber einer Hypoxie.

Durch den Evulutionsprozeß gibt es also einen Anstieg der Bedeutung höherer Hirnabschnitte auf die Reaktionsfähigkeit des Organismus und im besonderen auf die Reaktion des Organismus auf Hypoxie (LAUER).

E. Zusammenfassung

Bei 21 narkotisierten und relaxierten Bastardhunden von 14 bis 35 kg Körpergewicht wurden im Sauerstoffmangeltest (7,5 - 6,2 Vol% O_2) Reizungen des Nervus vagus mit periodischen Rechteckstromimpulsen über einen neuen Reizkatheter durchgeführt und der Einfluß dieses Reflexmodells auf den Kreislauf - mit und ohne Gaben von Triflupromazin oder Dimenhydrinat - geprüft.

1. Bei 21 Vergleichsversuchen (ohne Prämedikation) zeigte sich ein starker negativer Einfluß auf den Kreislauf in Form eines Blutdruckanstieges zu Beginn der Hypoxie und eines ausgeprägten Abfalls von Puls und Blutdruck bei Zunahme der Hypoxie sowie nach Vagusreizungen in Form einer deutlichen Reduzierung des Herzminutenvolumens. Der relative Erfolg nach den elektrischen Reizungen war auffallend konstant.

2. Die mit Dimenhydrinat vorbehandelten Tiere zeigten ein ähnliches Kreislaufverhalten, jedoch bei weitem nicht so ausgeprägt wie die Tiere der Vergleichsgruppe.

3. Einen deutlichen Kreislaufschutz zeigten 2o Versuche an Tieren, die 15 Minuten vor Testbeginn o,1 mg/kg Körpergewicht Triflupromazin i.v. erhalten hatten. Bei den Tieren kam es unter der Hypoxie zu einem wesentlich schwächeren Blutdruckabfall, zu einer minimalen Abnahme der Pulsfrequenz und als Ausdruck einer noch vorhandenen Ökonomisierung der Herzarbeit zu einem signifikanten Anstieg des Herzminutenvolumens. Für den dennoch vorhandenen Blutdruckabfall unter diesen Bedingungen wurde - bei vorhandenem zentralen Reflexschutz - ursächlich eine Wirkung auf die peripheren Gefäße angenommen.

Als Nebenwirkung beobachtete der Verfasser 8 Stunden nach den Narkosen bei Tieren, die Dimenhydrinat erhalten hatten, eine Störung der Koordination der Motorik ohne Zeichen einer Somnolenz im Gegensatz zu einer auffallend starken Somnolenz ohne motorische Störungen, die die Tiere aufwiesen, die Triflupromazin erhalten hatten.

F. Literatur

1. ALELLA, A.
Coronardurchblutung und Hypoxie.
Pflüg.Archiv, 261, 373-384 (1955)

2. ARDASHNIKOVA, L.I.
(The importance of varius chemoreceptors in the regulation of respiration during hypoxia).
Tr.Inst.Normal i Patol. Fiziol.Akad.Med. Nauk SSSR 3: 64-73 (1959)
Referat.Zhur., Biol., 196o, No.67538, (Translation)

3. BAUMEISTER, O.
Narkosepotenzierung bei großen gynäkologischen Operationen mit Trifluormethylpromazin (Psyquil).
Med.Klin., 58, 11 (1963)

4. BROCKLEHURST, W.E,, S.C.LAHIRI
The production of bradykinin in anaphylaxis.
J.Physiol (Lond,) 16o, 15 (1962)

5. BROICHER, F.-J.
Psyquil, ein neues Phenothiazinpräparat und seine Verwendung als Prämedikation in der HNO-Heilkunde.
HNO-Wegw., 1o, 24-27 (1962)

6. DALY, M. de B., M.J.SCOTT
The effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors on heart rate in the dog.
J.Physiol. (Lond.) 144, 148-166 (1958)

7. DALY, M.de B., M.J.SCOTT
The effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors on cardiac output in the dog.
J.Physiol. (Lond.) 147, 23-24 (1959)

8. DALY, M.de B., M.J.SCOTT
An analysis of the primary cardiovascular reflex effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors in the dog.
J.Physiol. (Lond.) 162, 555-573 (1962)

9. DAU, W. Prämedikation mit Psyquil bei stationären und ambulanten Eingriffen.
Med.Klin., 37, 1595-1596 (1961)

1o. DAVIES, J.I. et al.
Trifluprom azine in anaesthesia.
Canad. Anaesthetists Soc. J. 6, 375-384 (1959)

11. DAWES, G.S. and J.G.WIDDICOMBE
Respiratory and cardiovascular reflexes from heart and lungs.
J.Physiol. (Lond.) 115, 258-291 (1951)

12. DRINGS, P., Änderung des Herzminutenvolum ens (Farbstoffverdünnungstechnik) während Narkosen und nach Phenothiazin-Derivaten.
Inaugural-Dissertation, Marburg 1964

13. ERDMANN, W.D. u. H.MERCKER
Über die Wirkung abgestufter Vagusreizung auf die Herzfrequenz unter dem Einfluß von Narkotica, d-Tubocurarin, Atropin, Tetraäthylammonium und Prostigmin.
Arch. exp. Patholog. u. Pharmakologie, 216, 563-575 (1952)

14. FINNERTY, F.A. jr. et al.
The cardiovascular dynamics of Vesprin.
Monographs on Therapy, 2, 21o (1957)

15. FISCHER, C.P.,
Die Erfahrungen mit Psyquil zur Operationsvorbereitung und im postoperativen Verlauf.
Deutsche Zahnärztl. Zeitschr., 21 , 1279-1281 (1963)

16. FLEGEL, H., Psyquil im Psychiatrischen Krankenhaus. (Beitrag zur Auswertung von Psychopharmaka).
Med. Welt, 2, 99-1o2 (1962)

17. FLEISCH, A.,Introduction à la physiologie et à la pharmacologie du système neuro-végétatif.
Rev. Suisse de Médecine, 14, 337-342 (1958)

18. FREY, R., Phenothiazine in Chirurgie und Anaesthesie.
Monatsk. f.d. Ärztl. Fortbildg. 8, 4o4-4o8 (1959)

19. GADERMANN, E. u. H. JUNGMANN
Klinische Arterienpulsschreibung.
Joh. Ambros. Barth-Verlag, München (1964)

2o. GEBELEIN, H. u. H.J. HEITE
Statistische Urteilsbildung für Mediziner.
Springer-Verlag (1951)

21. GEBHARDT, H.,
Grundriß der Pharmakologie, Toxikologie.
Müller & Steinicke, München (1963),
19. Auflage (497-513)

22. GEIGY, Documenta
Wissensch.-Tab., 5.Auflage, (1955)

23. GILLERT, O., Galvanischer Strom, Faradischer Strom und Exponentialstrom in der therapeutischen Praxis.
Richard Pflaum-Verlag, München, 3.Aufl. (1956)

24. GLICK, G., W.H.PLAUTH jr. and E.BRAUNWALD
Circulatory response to hypoxia in unanesthetized dogs with and without cardiac denervation.
Amer.J.Physiol. 2o7, 753-758 (1964)

25. GOETZE, E., Lehrbuch der Pathologischen Physiologie.
VEB Gustav Fischer-Verlag, Jena (1962)

26. GOLENHOFEN, K.,
Araldit-Isolation.
Pers.Mitteilung, Juli 1964, Marburg

27. GREENFIELD and P.A. EBERT
Cardiac denervation effect in hypoxia and hypercapnia.
Effect of total denervation on cardiovascular responses.
Arch. Surg. 87, 717-721 (1963)

28. GROTE, G., D.FRANKE, H.OEHMIG, V.SCHLOSSER
Das Verhalten der Sauerstoffspannung sowie des Säure-Basen-Gleichgewichtes bei verschiedenen Formen der kontrollierten Beatmung.
Anaesthesist, 1o, 225-226 (1961)

29. HACH, H.K. und W. KROEBEL
Eine vereinfachte Reizapparatur zur optimalen Reizung des Nervus phrenicus.
Pflüg.Arch., 259, 549-556 (1954)

3o. HAMPERL, H., Ribberts Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie.
Springer-Verlag (196o)

31. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie - IX
Springer-Verlag, Berlin (1929)

32. HARTMANN, F., H.J. DEIWICK
Leitsymptom: Tachykardie.
Med.Wschr., 38, 1745-1749 (1962)

33. HAUSCHILD, F., Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie.
VEB - G.Thieme-Verlag, Leipzig (1961),
S. 674, 87o, 959

34. HEGGLIN,R., RUTISHAUSER,W.
Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode.
G.Thieme-Verlag, Stuttgart (1962)

35. HEIM, F. u. H.WAGNER
Der Einfluß ganglienblockierender Mittel auf mehrere, insbesondere durch Kohlensäure ausgelöste Kreislaufreaktionen.
Arch.f.experiment. Pathologie und Pharmakologie, 217, 55o-559 (1953)

36. HELLER, S., W.LOCHNER, W. SCHOEDEL
Die Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels Injektionsmethode bei fortlaufender photometrischer Registrierung der Zeit-Konzentrationskurven.
Pflügers Arch., 253, 181 (1951)

37. HIRSCH, H., D.KOCH, W.KRENKEL, M.SCHNEIDER
Die Erholungslatenz des Warmblütergehirns bei Ischämie und die Bedeutung des Restkreislaufs.
Pflügers Arch., 261, 392-4o1 (1955)

38. HIRSCH, H., W.KRENKEL, M.SCHNEIDER, F.SCHNELLBÄCHER
Der Sauerstoffverbrauch des Warmblütergehirns bei Sauerstoffmangel durch Ischämie und der Mechanismus der Mangelwirkung.
Pflügers Arch., 261, 4o2-4o8 (1955)

39. JARISCH,A., Y.ZOTTERMAN
Depressor reflexes from the heart.
Acta physiol. scand., 16, 31-51 (1948)

4o. JONES, J.J., The Bainbridge Reflex.
J.Physiol. (London), 16o, 298-3o5 (1962)

41. JUNGMANN, H., Kritisches zur Pulskurvenregistrierung und ihrer Auswertung.
Zeitschrift f.die gesamte experiment. Med., 122, 6o-75 (1953)

42. KOEPCHEN, H.P., H.D.LUX u.P.H.WAGNER
Untersuchung über Zeitbedarf und zentrale Verarbeitung des pressorezeptorischen Herzreflexes.
Pflügers Arch. 273, 413-43o (1961)

43. KOLATAT, T., K.KRAMER, H.MÜHL
Über die Aktivität sensibler Herznerven des Frosches und ihre Beziehungen zur Herzdynamik.
Pflügers Arch., 264, 127 - 144 (1957)

44. KOLDER, H.J., Irreversible Atemlähmung durch Vagusreizung.
Pflügers Arch. 261, 583-589 (1955)

45. KRAYER,O., J.M.BENFORADO
Die Schlagfrequenz des akut denervierten Herzens im Herz-Lungen-Präparat des Hundes mit einem Hinweis auf die frequenzbeschleunigende Wirkung des Adrenalins.
Pflügers Arch. 26o, 177-187 (1955)

46. KUSCHINSKY, G., H.LÜLLMANN
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
G.Thieme-Verlag, Stuttgart (1964)

47. LANCASTER, J.R., P.B.STEWART, J.LENNERTZ et al.
Effect of hypoxia on pulmonary vasculatur of the dog.
Arch. Surg. 87 (3): 485-488 (1963)

48. LANGREHR, D.,
Beziehungen zwischen Vorhofsrezeptoraktivitäten und Herzmechanik von Hund und Katze bei verschiedenen Kreislaufzuständen.
Pflügers Arch. 271, 27o-282 (196o)

49. LANZENDÖRFER, W.,
Der Würgreiz und seine Ausschaltung.
HNO-Wegw. 1o, 94 (1962)

5o. LARSONNEUR, B.,
Kreislaufdynamische Studien unter Operationsvorbereitung.
Med. Welt 16, 897-9oo (1962)

51. LAUER, N.V.,
(Trends of study on the role of higher sections of the brain in an organism's reactions to hypoxia.)
(In Ukrainian with Russian summ.)
Fiziol. Zhur.Akad.Nauk Ukrain. R.S.R. 7 (3): 376-384 (1961)
Referat. Zhur., Biol., 1962, Nr.1P 47 (Translation)

52. LOCHNER, W., H.J.HIRCHE
Ein Photometer zur fortlaufenden Messung von Farbstoffkonzentrationskurven im strömenden Blut bei 8o5 mμ
Klin. Wschr. 39, 1142 (1961)

53. LOENNECKEN, S.J. u. G. RESSEL
Über Behandlung des Erbrechens nach Operation und aus anderer Ursache mit einem neuen Antiemeticum.
Chirurg 5, 2o4-2o7 (1953)

54. LOENNECKEN, S.J.,
Zur Wirkung einiger Antihistamine auf den Kreislauf bei experimenteller Anoxämie während der Narkose.
Anaesthesist 3, 19o-192 (1954)

55. LOENNECKEN, S.J.,
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Herzwirkung des Novocains und Procainamids unter O_2-Mangelzuständen.
Anaesthesist 3, 235-239 (1954)

56. LOENNECKEN, S.J.,
Physikalische Angaben zur elektrischen Reizung.
Persönliche Mitteilung (August 1964)

57. LUTZ, H., Prämedikation mit Triflupromazin.
Med.Welt 34, 1673-1679 (1963)

58. MAUSS, J., Bestimmung des Herzminutenvolumens mit Farbstoffverdünnungskurven (Untersuchungen zur Methodik und zur Anwendung in der Klinik).
Inaugural-Dissertation, Marburg 1964

59. MEESMANN, W. u. J.SCHMIER
Kreislaufdynamische Untersuchung bei Schädigung des ganzen Herzens.
Pflüg. Arch., 261, 32-4o (1955)

6o. MENGES, G., Die Statistische Sicherung der klinischen Erfahrungen mit dem Antiemeticum VOMEX A; zugleich allgemeine Betrachtungen über die Anwendung stochastischer Verfahren in der medizinischen Forschung.
Ärztl.Forschung, 1 , 45 (1956).

61. MERZ, K.W., Grundlagen der Pharmakologie.
Wiss. Verlags-GmbH, Stuttgart 1962, (8.Aufl.)
1o7/7o9

62. MURRAY, I.F. and I.M.YOUNG
Regional blood flow and cardiac output during acute hypoxia in the anesthetized dog.
Amer.Jour.Physiol., 2o4, 963-968 (1963).

63. MUSSGNUG, G,, Zur Behandlung des postoperativen Singultus.
Deut.Med.Jour., 5, 11-113 (1963)

64. NAGY, Z. and J.SKOLNIK
The effect of cocarboxylase on cardiac output in acute hypoxia.
Acta Med.Acad.Sci.Hung., 19, 59-66 (1963)

65. OEHMIG, H., Klinische Erfahrungen bei 1o ooo Thiopental-(Trapanal)-Anaesthesien.
Anaesthesist, 5, 111-113 (1956)

66. OEHMIG, H., Methoden moderner Operations- und Narkose-überwachung.
Antrittsvorlesung geh. am 2o.2.1962 vor der Med. Fakultät Marburg

67. OEHMIG, H., u. J.STOFFREGEN
Chirurgische Erfahrungen mit der künstlichen Beatmung.
Deut. Med. Wschr., 43, 17o9-1711 (1956)

68. OEHMIG, H., Dimenhydrinat in der Routinemedikation.
Pers. Mitteilung, Marburg 1965

69. OPITZ, E., Über akute Hypoxie.
Ergebn. Physiol., 44, 315 (1941)

7o. OPITZ, E. u. M. SCHNEIDER
Über die Sauerstoffversorgung des Gehirns und den Mechanismus von Mangelwirkungen.
Ergebn. d. Physiol., 46, 126 (195o)

71. PAINTAL, A.S.,
The response of pulmonary and cardiovascular receptors to certain drugs.
J. Physiol. (Lond.) 121, 182-19o (1953)

72. PAINTAL, A.S.,
The influence of certain chemical substances on the initiation of sensory discharges in pulmonary and gastric stretch receptors and atrial receptors.
J. Physiol. (Lond.) 135, 486-51o (1957)

73. PAINTAL, A.S.,
Vagal afferent fibres.
Ergebn. Physiol. 52, 74-156 (1963)

74. PIALA, J.J. et al.,
Pharmacology of Vesprin.
Monographs on Therapy, 2, 214, 1957

75. PIIPER, J., P.CERRETELLI u. R. SCHORER
Alveolärer Gasaustausch bei vergrößertem Herzzeitvolumen am narkotisierten Hund in Hypoxie.
Pflüg. Arch. 276, 525-538 (1963)

76. PURPURA, D.P. and H. GRUNDFEST
Blockade of cardiac synapses by Succinylcholine.
Science, 124, 319 (1956)

77. RUDAT, W., Über einige Wirkungen der Antihistamine.
Apotheker, 7, 67-74 (1955)

78. RUSHMER, R.F. and O.A. SMITH jr.
Cardiac control.
Physiol. Rev. 39, 41 (1959)

79. RYTBITSKA, V.,
(Studies on the mechanism of inhibition of heart activity by hypoxia.)
Tr.Leningradsk. Sanit.-Gig.Med.Inst. 45, 216-22o (1958) Referat. Zhur., Biol., 196o, No.7601 (Translation)

8o. SALISBURY, P.F., E.C. CROSS and C.I. BARRON
Circulatory effects of arterial hypoxia.
Aerospace Med. 34, 935-938 (1963)

81. SCHAEFER, H., Das Verhalten der Herzsensibilität unter verschiedenen Bedingungen, vor allem unter Sauerstoffmangel und Erstickung.
Pflüg. Arch. 248, 527 (1944)

82. SCHAEFER, H., Elektrophysiologie der Herznerven.
Ergebn. d. Physiolog., 46, 71 (195o)

83. SCHOSTOK, P., Zur Frage der Asphyxietoleranz bei Anwendung von Phenothiazinen.
Anaesthesist, 3, 195 (1954)

84. SCHWAIGER, M. u. H.OEHMIG
Spontaner und künstlicher Herzstillstand.
Langenbecks Arch. u. Deut.Zeitschr. f. Chirurg., 289, 169-182 (1958)

85. SEIDEL, W., Die Gliederung von Dissertationen und wissenschaftlichen Arbeiten.
Münch. Med. Wschr., 44, 2244-2247 (1966)

86. SHEINER, B., Postoperative use of Triflupromazine by the drip method.
Jour. of the Med.Soc. of New Jersey, 57, 525-527 (196o)

87. SLOAN, H.E., The vagus nerve in cardiac arrest. The Effect of Hyperkapnia, Hypoxia and Asphyxia on reflex inhibition of the heart.
Surg. Gynec. Obstetr. 91, 257 (195o)

88. STAIB, I. und H.OEHMIG
Untersuchungen des Herzminutenvolumens (mittels Farbstoffverdünnungskurve) unter verschiedenen Narkosearten an Patienten über 5o Jahre.
Vortrag auf dem Europ.Anaesthesisten-Kongreß, Wien 3.-9.IX.1962, Seperatum 51, 1-4

89. STAIB, I., H.OEHMIG et al.
Änderung des Herzminutenvolumens durch Prä-medikations-Substanzen und bei verschiedenen Narkoseformen (Untersuchungen am Menschen). Arzneimittel-Forschung 13, 628-635 (1963)

9o. STEINHOFF, E.,
Operationsvorbereitung mit Emesis-Prophylaxe. Deutsches Med. Journal 2, 47-48 (1963)

91. STENGELE, J.,
Erfahrungen über die Anwendung von Triflupromazin bei der Tonsillektomie. Zeitschr. f. Laryng.-Rhinolog.-Otol. 41, 417-42o (1962)

92. STEREFF, V.P.,
Isolierte chronotrope und dromotrope Vaguswirkung bei verschiedener Impulsdauer und Amplitude der elektrischen Reizung. Pflügers Arch. 272, 19 (Referat) (196o/61)

93. STONE, H.H.,
Psyquil in der Anaesthesie. Monographs on Therapy 3, 1 (1958)

94. STRUPPLER, A.,
Afferente vagale Herznervenimpulse und ihre Beziehung zur Hämodynamik. Z. Biol. 1o7, 416-428 (1955)

95. VINOKUROV, B.A.,
(Effect of centrifugal nerves on cardiac activity in asphyxia and hypoxia.) Referat.Zhur., Biol., 196o, No.31576 (Translation)

96. WESTHUES, M., R. FRITSCH
Die Narkose der Tiere, Band II: Allgemeinnarkose. Paul Parey, Berlin u. Hamburg (1961)

97. WEZLER, K., E. FRANK
Der Kreislauf im Sauerstoffmangel bei Behaglichkeitstemperatur. Pflügers Arch. 25o, 249-276 (1948)

98. WINTERSTEIN, H.,
Über die Erregbarkeit der Atmungszentren. (Kurze Mitteilung) Pflügers Arch. 259, 241-245 (1954)

99. ZEEDICK, J.F.,
Die klinische Prüfung von Triflupromazin zur Operationsvorbereitung. Anaesthesia a. Analg. 39, 283 (196o)

100. ZIPF, H.F. u. H. MIESTEREK
Zur Ausschaltung der Herzsensibilität durch Lokalanaesthetika in der Herzchirurgie.
Klin. Wschr. 31, 97 (1953)

101. ZIPF, H.F. u. H. MIESTEREK
Intravenöse und lokale Beeinflussung der afferenten Herznervenimpulse durch Lokalanaesthetika.
Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 217, 456-471 (1953)

Herrn Professor Dr. med. H. Oehmig, Direktor des Anaesthesie-Zentrums der Universitätskliniken Marburg an der Lahn, danke ich für die Überlassung des Themas und des Arbeitsplatzes sowie für die wertvollen Hinweise zur Förderung meiner Arbeit.

Herrn Dr. med. D. Maroske danke ich besonders für seine Unterstützung bei der Durchführung der Experimente.

Gleichfalls möchte ich Herrn Professor Dr. med. W. Schmid, Direktor des Pharmakologischen Institutes der Universität Marburg, für die Übernahme des Correferates meinen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 12. Januar 1938 wurde ich als Sohn des Arztes Günter Arndt und seiner Ehefrau Ruth, geb. Dütschke, in Kl. Strehlitz/OS geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Kitzbühel/Tirol, Stephanskirchen/Obb. und Frankfurt/Main. Hier legte ich am 27. Februar 1959 am Heinrich von Gagern-Gymnasium die Reifeprüfung ab. Nach Ableistung der Wehrpflicht begann ich mein Medizin-Studium an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main mit dem Sommer-Semester 1960. Nach Vorphysikum und Physikum immatrikulierte ich mich an der Universität in Innsbruck zum 1. klinischen Semester. Es folgten je ein Semester an den Universitäten in Frankfurt/Main und Freiburg i.Br.. Dann setzte ich mein klinisches Studium an der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn fort und bestand mein Staatsexamen am 17. Februar 1966.

Meine Ausbildung als Medizinal-Assistent an der Chirurgischen Klinik, an der Medizinischen Klinik und an der Frauenklinik der Universität Marburg sowie im Bethanien-Krankenhaus in Frankfurt beendete ich mit Erhalt der Approbation am 31. Mai 1968. Nach einer weiteren viermonatigen Tätigkeit am Bethanien-Krankenhaus begann ich mit meiner Weiterbildung zum Facharzt an der Medizinischen Klinik des Nord-West-Krankenhauses in Frankfurt/M.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Frankfurt: Artelt, Betke, Brehm, Cramer, Czerny, Frick, Geisendörfer, Gerchow, Giersberg, Halbsguth, Heinz, Heller, Herzberg, Hoff, Holtz, Kulenkampff, Kummer, Lapp, Müser, Ortmann, Roßberg, Rotter, Royen, Schmith, Schwenzer, Starck, Thiel, Wezler, Wieland, Zutt,

in Innsbruck: Gabl, Günther, Hallhuber, Hittmair, Holzer, Huber, Konzett, Lang, Rössler, Schinzel, Steiner, Tapfer,

in Freiburg: Bätzner, Eschler, Giertz, Harwerth, Heidenreich, Illig, Künzer, Leithoff, Noltenius, Rehm, Wimhöfer, Zöllner, Zollinger,

in Marburg: Braun-Falco, Buchholz, Dittrich, Franke, Gedigk, Hamm, Hartmann, Hildebrandt, Korb, Lübbers, Martini, du Mesnil de Rochemont, Oehmig, Petzold, Poetschke, Rohen, Sauer, Schiff, Schmid, Schwaiger, Schwappe, Siegert, Straub, Streicher.